

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-087834

(43)Date of publication of application : 29.03.1994

(51)Int.Cl.

C07D239/42
A61K 31/505
C07D401/04
C07D403/04

(21)Application number : 05-078096

(71)Applicant : CIBA GEIGY AG

(22)Date of filing : 05.04.1993

(72)Inventor : ZIMMERMANN JUERG

(30)Priority

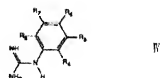
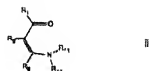
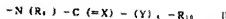
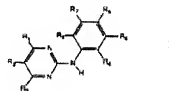
Priority number : 92 1083 Priority date : 03.04.1992 Priority country : CH

(54) PYRIMIDINE DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To prepare N-phenyl-2-pyrimidine-amine derivatives which have tumor inhibitory activity and are useful for treating tumors in warm-blooded animals including human beings.

CONSTITUTION: The derivatives are compounds represented by formula I [wherein: R₁ is a 4-pyrazinyl, 1-methyl-1H-pyrrolyl or amino- or amino-lower alkyl-substituted phenyl group, or the like; each of R₂ and R₃ is H or a lower alkyl group; and each of one or two of R₄ to R₈ is NO₂, an F-substituted lower alkoxy group or a group represented by formula II (R₉ is H or a lower alkyl group; X is O, S, NH, a hydroxyimino group, or the like; Y is O or NH; (n) is 0 or 1; and R₁₀ is an aliphatic group having carbon atoms of 2-5 aromatic group, alicyclic group, or the like), and each of the other groups is H, a lower alkyl or lower alkanoyl group, CF₃, OH, or the like], such as N-(3-nitrophenyl)-4-(3-pyridine)-2-pyrimidine-amine. Such a compound represented by the formula I is prepared by reacting a compound represented by formula III (wherein each of R₁₁ and R₁₂ is a lower alkyl group) or its salt with a compound represented by formula IV or its salt and thereafter, removing protecting groups which are optionally present in the reaction product.



特開平6-87834

(43)公開日 平成6年(1994)3月29日

(51)Int.Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 D 239/42		Z 8615-4C		
A 6 1 K 31/505	A D U	9360-4C		
C 0 7 D 401/04	2 3 9	8829-4C		
403/04		8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数12(全 23 頁)

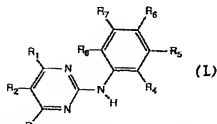
(21)出願番号	特願平5-78096	(71)出願人	390023146 チバーガイギー アクチエンゲゼルシャフト CIBA-GEIGY AKTIENGESELLSCHAFT スイス国 4002 バーゼル クリベックシ ュトラーセ 141
(22)出願日	平成5年(1993)4月5日	(72)発明者	ユルク ツィンマーマン スイス国, 4313 メーリン, バイデンバル ク 1
(31)優先権主張番号	0 1 0 8 3 / 9 2 - 1	(74)代理人	弁理士 宇井 正一 (外4名)
(32)優先日	1992年4月3日		
(33)優先権主張国	スイス(CH)		

(54)【発明の名称】 ピリミジン誘導体及びその製法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】腫瘍阻害活性を有するピリミジンアミン誘導体を提供する。

【構成】



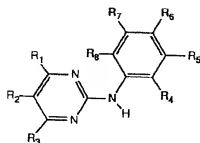
【式中、 R_1 は4-ピラジニル、1-メチル-1H-ピロリルなど、 R_2 及び R_3 は水素又は低級アルキル、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のうちの1又は2の基はニトロ、フルオロ置換低級アルコキシなど、残りの基は水素、未置換又は置換低級アルキルなどを示す】で表されるN-フェニル-2-ピリミジンアミン誘導体。具体的一例を示すと、N-(3-ニトロフェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジンアミンになる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式ⅠのN-フェニル-2-ピリミジン-

アミン誘導体

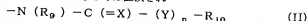
【化1】



(I)

(式中、

R₁ は4-ピラジニル、1-メチル-1H-ピロリル、アミノもしくはアミノ-低級アルキル置換化フェニル〔ここで各ケースにおけるアミノ基は遊離、アルキル化もしくはアシル化されている〕、5員環の炭素原子にて結合した1H-インドルもしくは1H-イミダゾリルであるか、又は環の炭素原子にて結合し、且つ窒素原子にて酸素によって置換されているかもしくは置換され



(式中、

R₉ は水素又は低級アルキルであり、Xはオキソ、チオ、イミノ、N-低級アルキルイミノ、ヒドロキシミノ又はO-低級アルキルヒドロキシミノであり、Yは酸素又は基NHであり、nは0又は1であり、そしてR₁₀は少なくとも5個の炭素原子を有する脂肪族基であるか、又は芳香族、芳香族-脂肪族、脂環式、脂環式-脂肪族、複素環もしくは複素環-脂肪族基である〕であり、そして残りの基R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈はそれぞれ互いに独立して水素であるか、未置換であるか又は遊離もしくはアルキル化アミノ、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルもしくはモルホリニルにより置換された低級アルキルであるか、又は低級アルカノイル、トリフルオロメチルであるか、遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシであるか、遊離、アルキル化もしくはアシル化アミノであるか、又は遊離もしくはエステル化カルボキシである)、又は少なくとも1個の塩形成基を有する化合物の塩。

【請求項2】 基R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈のうちの1又は2個の基がそれぞれニトロであるか、又は式IIの基であってここで、R₉が水素又は低級アルキルであり、Xがオキソ、チオ、イミノ、N-低級アルキルイミノ、ヒドロキシミノ又はO-低級アルキルヒドロキシミノであり、Yが酸素又は基NHであり、nが0又は1であり、そしてR₁₀が少なくとも5個の炭

でない、未置換もしくは低級アルキル置換化ピリジニルであり、

R₂及びR₃はそれぞれ互いに独立して水素又は低級アルキルであり、

基R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈のうちの1又は2個の基はそれぞれニトロ、フルオロ-置換化低級アルコキシであるか、又は式IIの基

素原子を有する脂肪族基であるか、又は芳香族、芳香族-脂肪族、脂環式、脂環式-脂肪族、複素環もしくは複素環-脂肪族基、である基であり、そして残りの基R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈がそれぞれ互いに独立して水素であるか、未置換であるか又は遊離もしくはアルキル化アミノ、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルもしくはモルホリニルにより置換された低級アルキルであるか、又は低級アルカノイル、トリフルオロメチルであるか、遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシであるか、遊離、アルキル化もしくはアシル化アミノであるか、又は遊離もしくはエステル化カルボキシであり、そして残りの置換基が請求項1に記載した通りである、請求項1に記載の式Ⅰの化合物又は少なくとも1個の塩形成基を有する化合物の塩。

【請求項3】 R₁が4-ピラジニル、1-メチル-1H-ピロリル、アミノもしくはアミノ-低級アルキル置換化フェニル〔ここで各ケースにおけるアミノ基は遊離であるか、1もしくは2個の低級アルキル基によりアルキル化されているか、又は低級アルカノイルもしくはベンゾイルによりアシル化されている〕、5員環の炭素原子にて結合した1H-インドルもしくは1H-イミダゾリルであるか、又は環の炭素原子にて結合し、且つ窒素原子にて酸素によって置換されているかしくは置換されていない、未置換もしくは低級アルキル置換化ピリジニルであり、

R₂及びR₃がそれぞれ互いに独立して水素又は低級アルキルであり、

基R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈のうちの1又は2個の基がそれぞれニトロ、フルオロ-置換化低級アルコキ

シであるか、又は前記の式Iの基であり【ここで、

R_9 は水素又は低級アルキルであり、

Xはオキシ、チオ、イミノ、N-低級アルキルイミノ、ヒドロキシイミノ又はO-低級アルキル-ヒドロキシイミノであり、

Yは酸素又は基NHであり、

nは0又は1であり、そして R_{10} は5-22個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基、フェニルもしくはナフイル基（それぞれは未置換であるか、又はシアノ、低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アミノ-低級アルキル、（4-メチル-ピペラジニル）-低級アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルにより置換されている）、フェニル-低級アルキル（ここでこのフェニル基は置換されていないか、又は前記の通りに置換されている）、30個までの炭素原子を有するシクロアルキルもしくはシクロアルケニル、シクロアルキル-低級アルキルもしくはシクロアルケニル-低級アルキル（それぞれはシクロアルキルもしくはシクロアルケニル成分において30個までの炭素原子を含む）、5もしくは6個の環構成員並びに窒素、酸素及び硫黄より選ばれる1-3個のヘテロ原子を有する単環式基（この基に1又は2個のベンゼン環が融合している）、又はかかる単環式基により置換された低級アルキルである]

そして残りの基 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がそれぞれ互いに独立して水素であるか、未置換であるか又はアミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルもしくはモルホリニルにより置換された低級アルキルであるか、又は低級アルカノイル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルである、

請求項1に記載の式Iの化合物、又は少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の塩。

【請求項4】 R_1 が、環の炭素原子で結合し且つ未置換であるか又は窒素原子にて酸素により置換されたピリジルであり、

R_2 及び R_3 がそれぞれ水素であり、

R_4 が水素又は低級アルキルであり、

R_5 が水素、低級アルキル又はフルオロ置換低級アルコキシであり、

R_6 が水素であり、

R_7 がニトロ、フルオロ置換低級アルコキシ、又は式IIの基【ここで、

R_9 は水素であり、

Xはオキシであり、

nは0であり、そして R_{10} は、5-22個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基、未置換であるか又はシアノ、低級アルキル、（4-メチル-ピペラジニル）-低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンもしくはカルボキシにより置換されたフェニル基；30個までの炭素原子を有するシクロアルキル基、又は5もしくは6個の環構成員及び1-3個の硫黄の環原子を有する単環式基である】であり、そして R_9 が水素である、

請求項1に記載の式Iの化合物、又は少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩。

【請求項5】 R_1 がピリジル又はN-オキシド-ピリジル（それぞれは炭素原子で結合している）、

R_2 及び R_3 がそれぞれ水素であり、

R_4 が水素又は低級アルキルであり、

R_5 が水素、低級アルキル又はトリフルオロメチルであり、

R_6 が水素であり、

R_7 がニトロ、フルオロ置換低級アルコキシ又は式IIの基【ここで、

R_9 は水素であり、

Xはオキシであり、

nは数字0であり、

R_{10} は炭素原子で結合したピリジル、未置換であるか又はハロゲン、シアノ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルキルもしくは4-メチル-ピペラジニル-メチルにより置換されたフェニル、又は C_6 - C_7 アルキル、チエニル、2-ナフチル又はシロ-ヘキシルである】であり、そして R_8 が水素である、

請求項1に記載の式Iの化合物又は少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩。

【請求項6】 R_4 及び R_8 がそれぞれ水素であり、そして残りの置換基が対応の先の請求項に記載した通りである、請求項1-5のいづれか1項に記載の式Iの化合物、又は少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩。

【請求項7】 R_4 及び R_8 がそれぞれ水素であるか、又は基 R_4 及び R_8 のうちの少なくとも一方が低級アルキルであり、そして基 R_4 及び R_8 のうちの残りの置換基が対応の先の請求項に記載した通りである請求項1-5のいづれか1項に記載の式Iの化合物、又は少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩。

【請求項8】 R_1 が炭素原子で結合したピリジルであり、

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 がそれぞれ水素であり、そして R_7 がニトロ又は式IIの基【ここで、

R₉ は水素であり、

X はオキソであり、

n は数字 0 であり、そして R₁₀ は炭素原子で結合したビリジル、未置換であるか又はフッ素、塩素、シアノ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルキルもしくは 4-メチル-ピペラジニル-メチルにより置換されたフェニル、又は C₆-C₇ アルキル、チエンルもしくはシクロヘキシルである】である、

請求項 1 に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容されている塩。

【請求項 9】 N- (3-ニトロフェニル) -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [3- (4-クロロベンゾイルアミド) -フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- (3-ベンゾイルアミド-フェニル) -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [3- (2-ビリジル) カルボキサミド-フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [3- (3-ビリジル) カルボキサミド-フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [3- (4-ビリジル) カルボキサミド-フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- (3-ペンタフルオロベンゾイルアミド-フェニル) -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [3- (2-カルボキシ-ベンゾイルアミド) フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- (3-n-ヘキサノイルアミド-フェニル) -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- (3-ニトロフェニル) -4- (2-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- (3-ニトロフェニル) -4- (2-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [3- (2-メトキシ-ベンゾイルアミド) -フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [3- (4-フルオロ-ベンゾイルアミド) -フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [3- (4-シアノ-ベンゾイルアミド) -フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [3- (2-チエンルカルボキサミド) -フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- (3-シクロヘキシルカルボキサミド-フェニル) -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [3- (4-メチル-ベンゾイルアミド) -フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [3- (4-クロロベンゾイルアミド) -フェニル] -4- (4-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [3- [4- (4-メチル-ピペラジノメチル) -

ベンゾイルアミド] -フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- (5-ベンゾイルアミド-2-メチル-フェニル) -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [5- [4- (4-メチル-ピペラジノメチル) -ベンゾイルアミド] -2-メチル-フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [5- (4-メチル-ベンゾイルアミド) -2-メチル-フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [5- (2-ナフトイルアミド) -2-メチル-フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [5- (4-クロロ-ベンゾイルアミド) -2-メチル-フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [5- (2-メチル-フェニル) -2-ビリミジン-アミン、N- (3-トリフルオロメトキシ-フェニル) -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- [3- [1, 1, 2, 2-テトラフルオロ-エトキシ] -フェニル] -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- (3-ニトロ-5-メチル-フェニル) -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- (3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- (3-ニトロ-フェニル) -4- (N-オキシド-3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、N- (3-ベンゾイルアミド-5-メチル-フェニル) -4- (N-オキシド-3-ビリジル) -2-ビリミジン-アミン、及び少なくとも 1 個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩から選ばれ、請求項 1 に記載の式 I の化合物、又は少なくとも 1 個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩。

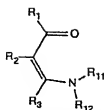
【請求項 10】 請求項 1~9 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物又は少なくとも 1 個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩を、薬学担体と共に含んで成る薬品製剤。

【請求項 11】 腫瘍に対して有効な投与量における請求項 1~9 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物又は少なくとも 1 個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩を薬学担体と共に含んで成る、人間を含む温血動物における腫瘍の処置のための薬品製剤。

【請求項 12】 請求項 1 に記載の式 I の化合物又は少なくとも 1 個の塩形成基を有するかかる化合物の塩の調製方法であって：

a) 式 III の化合物

【化 2】

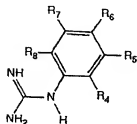


(III)

(式中、 R_{11} 及び R_{12} はそれぞれ互いに独立して低級アルキルであり、そして R_1 、 R_2 及び R_3 は前記した通りであり、この式IIIの化合物において存在している官能基(ただし反応に参加する基を除く)は必要ならば保

護状態となっている)又はかかる化合物の塩を、式IVの化合物

【化3】

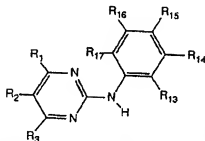


(IV)

(式中、置換基は前記した通りであり、この式IVの化合物において存在している官能基(ただし反応に参加するグアニジノ基を除く)は必要ならば保護状態となっている)又はかかる化合物の塩と反応させ、次いで任意の存在している保護基を除去すること、又は、

b) 基 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がニトロ及びフルオロ置換低級アルコキシを除く前記した通りである式Iの化合物の調製に関して、式Vの化合物

【化4】



(V)

(式中、基 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及び R_{17} のうちの1又は2個の基はそれぞれアミノであり、そして残りの基の R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及び R_{17} はそれぞれ互いに独立して、水素;未置換である又は遊離もしくはアルキル化アミノ、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルもしくはモルホリニルにより置換された低級アルキル;又は低級アルカノイル、トリフルオロメチル;遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ;遊離、アルキル化もしくはアシル化アミノ;又は遊離もしくはエステル化カルボキシであり、そして残りの置換基は前記した通りであり、この式Vの化合物において存在している官能基(ただし反応に参加するアミノ基を除く)は必要ならば保護状態となっている)を、式VIの化合物 $\text{HO}-\text{C}(=\text{X})-(\text{Y})_n-\text{R}_{10}$ (VI)

(式中、置換基及び記号は前記した通りであり、この式VIの化合物において存在している官能基(ただし反応に参加する $\text{HO}-\text{C}(=\text{X})$ 基を除く)は必要ならば保護

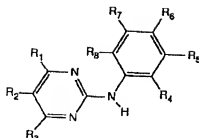
状態となっている)又は式VIの化合物の反応性誘導体と反応させ、次いで存在している任意の保護基を除去すること、又は

c) R_1 が、窒素原子にて酸素により置換されたピリジルであり、そしてその他の置換基及び記号が前記に定義した通りである式Iの化合物の調製のため、 R_1 がピリジルである式Iの化合物を適当な酸化剤でN-オキシド化合物へと変換せしめること、並びに所望するならば、方法a)～c)のいずれかにより得られる式Iの化合物を塩に変換せしめる、又は得られる式Iの化合物の塩を遊離化合物に変換せしめることを含んで成る方法。

【発明の詳細な説明】

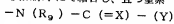
【0001】本発明はN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、その製法、かかる化合物を含んで成る医薬品、及び温血動物の治療的処置のための薬品製剤の調製におけるそれらの利用に関する。

【0002】本発明は次式1のN-フェニル-2-ピリ



(I)

(式中、 R_1 は4-ピラジニル、1-メチル-1H-ピロリル、アミノもしくはアミノ低級アルキル置換フェニル〔ここで各ケースにおけるアミノ基はアルキルもしくはアシル化されている〕、5員環の炭素原子にて結合した1H-イミドリルもしくは1H-イミダゾリルであるか、又は環の炭素原子にて結合し、且つ窒素



〔式中、 R_9 は水素又は低級アルキルであり、 X はオキソ、チオ、イミノ、N-低級アルキルイミノ、ヒドロキシイミノ又はO-低級アルキルヒドロキシイミノであり、 Y は酸素又は基NHであり、 n は0又は1であり、そして R_{10} は少なくとも5個の炭素原子を有する脂肪族基であるか、又は芳香族、芳香族-脂肪族、脂環式、脂環式-脂肪族、複素環もしくは複素環-脂肪族基である〕であり、そして残りの基 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 はそれぞれ互いに独立して水素であるか、未置換であるか又は遊離もしくはアルキル化アミノ、ピバラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルもしくはモルホリニルにより置換された低級アルキルであるか、又は低級アルカノイル、トリフルオロメチルであるか、遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシであるか、遊離、アルキル化もしくはアシル化アミノであるか、又は遊離もしくはエステル化カルボキシである)、並びに少なくとも1個の塩形成基を有する化合物の塩に関する。

【0003】1-メチル-1H-ピロリルは好ましくは1-メチル-1H-ピロル-2-イル又は1-メチル-1H-ピロル-3-イルである。

【0004】アミノ又はアミノ低級アルキル置換フェニル R_1 であって、各ケースにおけるアミノ基が遊離、アルキル化又はアシル化されているものは、任意の所望の位置(オルソ、メタ又はパラ)において置換されているフェニルであり、ここでアルキル化アミノ基は好ましくはモノもしくはジ-低級アルキルアミノ、例えばジメチルアミノであり、そしてアミノ低級アルキルの低級アルキル成分は好ましくは機軸 $C_1 - C_3$ アルキル、例えば特別にはメチル又はエチルである。

【0005】5員環の炭素原子にて結合して1H-インドルは1H-インドル-2-イル又は1H-インドル-3-イルである。

原子にて酸素によって置換されているかもしくは置換されていない、未置換もしくは低級アルキル置換化ビリジニルであり、 R_2 及び R_3 はそれぞれ互いに独立して水素又は低級アルキルであり、基 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のうちの1又は2個の基はそれぞれニトロ、フルオロ置換化低級アルコキシであるか、又は次式IIの基

【0006】環炭素原子にて結合した未置換又は低級アルキル置換化ビリジニルは、低級アルキル置換又は好ましくは未置換の2-, 4-もしくは好ましくは3-ビリジニル、例えば3-ビリジニル、2-メチル-3-ビリジニル又は4-メチル-3-ビリジニルである。酸素により窒素原子にて置換されたビリジニルはビリジンN-オキシドに由来する基、即ち、N-オキシド-ビリジニルである。

【0007】フルオロ置換化低級アルコキシは、少なくとも1個、好ましくは複数のフルオロ置換基を有する低級アルコキシ、特にトリフルオロメチキ又は1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシである。

【0008】 X がオキソ、チオ、イミノ、N-低級アルキルイミノ、ヒドロキシイミノ又はO-低級アルキルヒドロキシイミノであるとき、基 $C=X$ は以上の順においてそれぞれ、基 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=N-H$ 、 $C=N$ -低級アルキル、 $C=N-OH$ 又は $C=N-O$ -低級アルキルである。 X は好ましくはオキソである。

【0009】 n は0、即ち基 Y は存在しないことが好ましい。

【0010】 Y が存在するとき、基NHであることが好ましい。

【0011】本発明書の範囲における「低級」なる語は、7個まで、好ましくは4個迄の炭素原子を含む基を意味する。

【0012】低級アルキル R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_9 は好ましくはメチル又はエチルである。

【0013】少なくとも5個の炭素原子を有する脂肪族基 R_{10} は、好ましくは22個より多くの炭素原子、一般には10個より多くの炭素原子を有せず、そしてこれは置換化又は好ましくは未置換の脂肪族炭化水素基、即ち置換化又は好ましくは未置換のアルキニル、アルケニルもしくは好ましくはアルキル基、例えば $C_6 - C_7$ アルキル、例えばn-ペンチルである。芳香族基 R_{10} は20

個までの炭素原子を有し、そしてこれは未置換又は置換されており、例えば各ケースにおいて未置換又は置換化ナフチル、例えば特に2-ナフチルもしくは好ましくはフェニルであり、その置換基は好ましくはシアノ；未置換又はヒドロキシ、アミノもしくは4-メチルペバラジニル置換化低級アルキル、例えば特にメチル；トリフルオロメチル；遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ；遊離、アルキル化もしくはアシル化アミノ；及び遊離もしくはエステル化カルボキシ；より選ばれる。芳香族-脂肪族基 R_{10} においては、芳香族成分は前に定義した通りであり、そして脂肪族成分は好ましくは低級アルキル、例えば特に置換化又は好ましくは置換されていない $C_1 - C_2$ アルキルであり、例えばベンジルである。脂環式基 R_{10} は特に30個まで、より特別には20個まで、そして最も特別には10個までの炭素原子を有しており、これは単環又は多環であり、そして置換化又は好ましくは未置換の例えばシクロアルキル基、特に5-又は6-員環シクロアルキル基、例えば好ましくはシクロヘキシルである。脂環式-脂肪族基 R_{10} においては、脂環式成分は前に定義した通りであり、そして脂肪族成分は好ましくは低級アルキル、例えば特に置換化又は好ましくは未置換の $C_1 - C_2$ アルキルである。複素環 R_{10} は20個までの炭素原子を含み、そして好ましくは5又は6個の環構成、並びに好ましくは窒素、酸素及び硫黄より選ばれる1〜3個のヘテロ原子を有する飽和又は不飽和単環基、特に例えばチエニル、又は2-, 3-もしくは4-ピリジンであるか、又は二重もしくは三重環基であって、例えば1又は2個のベンゼン基が前記の単環基に融合したものである。複素環-脂肪族基 R_{10} において、複素環成分は前記の通りであり、そして脂肪族成分は好ましくは低級アルキル、例えば特に置換化又は好ましくは未置換の $C_1 - C_2$ アルキルである。

【0014】エーテル化ヒドロキシは好ましくは低級アルコキシである。エステル化ヒドロキシは、好ましくは有機カルボン酸、例えば低級アルカン酸又は脂肪酸、例えばハロゲン水素酸によりエステル化されたヒドロキシ、例えば低級アルカノイルオキシであるか、又は特にハロゲン、例えばヨウ素、臭素又は特にフッ素もしくは塩素である。

【0015】アルキル化アミノは例えば低級アルキルアミノ、例えばメチルアミノ、又はジ-低級アルキルアミノ、例えばジメチルアミノである。アシル化アミノは例えば低級アルカノイルアミノ又はベンゾイルアミノである。

【0016】エステル化カルボキシは例えば低級アルコキシルボニル、例えばメトキシルボニルである。

【0017】置換化フェニル基は5個までの置換基、例えばフッ素を有するが、しかしながら特に相対的に大きな置換基のケースにおいては、一般に1〜3個の置換

基のみにより置換されている。特に挙げられうる置換化フェニルの例は、4-クロロフェニル、ペンタフルオロフェニル、2-カルボキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-シアノフェニル及び4-メチルフェニルである。

【0018】式Iの化合物における塩形成基は、塩基性又は酸性の特徴を有する基又はラジカルである。少なくとも1個の塩基性基又は少なくとも1個の塩基性ラジカル、例えば遊離アミノ基、ピラジニル基又はヒリジニル基を有する化合物は、例えば無機酸、例えば塩酸、硫酸もしくは硝酸との、又は適当な有機カルボン酸もしくはスルホン酸、例えば脂肪族モノもしくはジ-カルボン酸、例えばトリフルオロ酢酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、ヒドロキシマレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸もしくはシュウ酸との、又はアミノ酸例えば、アルギニンもしくはリジンとの、芳香族カルボン酸、例えば安息香酸、2-フェノキシ-安息香酸、2-アセトキシ-安息香酸、サルチル酸、4-アミノサルチル酸との、芳香族-脂肪族カルボン酸、例えばマンデル酸もしくは桂皮酸との、ヘテロ芳香族カルボン酸、例えばニコチン酸もしくはイソニコチン酸との、脂肪族スルホン酸、例えばメタン、エタンもしくは2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸との、又は芳香族スルホン酸、例えばベンゼン、ピートルエンもしくはナフタレン-2-スルホン酸との酸付加塩を形成しうる。複数の塩基性基があるとき、単一又は多酸付加塩が形成される。

【0019】基 R_{10} において酸性基、例えば遊離カルボキシ基を有する式Iの化合物は、金属又はアンモニウム塩、例えばアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムもしくはカルシウムの塩、あるいはアンモニウムもしくは適当な有機アミン例えば第三モノアミン、例えばトリエチルアミンもしくはトリ-(2-ヒドロキシエチル)-アミン、又は複素環塩基、例えばN-エチルペバラジンもしくはN, N'-ジメチルペバラジンとのアンモニウム塩を形成できる。

【0020】酸性及び塩基性基の両者を有する式Iの化合物は内部塩を形成できる。

【0021】単離又は精製の目的のためには、中間体として更に利用される化合物の場合においてと同様に、薬学的に許容されない塩を利用することも可能である。薬学的に許容されている無毒な塩は治療目的のためにのみ利用されるが、しかしながらそのような塩が好ましい。

【0022】遊離形態とその塩の形態（中間体として利用できるその塩を含む）におけるこの新規化合物の密接な関係に基づき、例えばこの新規化合物の精製又はその同定において未明細書が言及している遊離化合物とは、適当な場合はその対応の塩も含んでいると理解されべき

である。

【0023】式Iの化合物は有用な薬学特性を有し、そして例えば抗腫瘍薬剤として、及びアテローム症に対する薬剤として利用できる。

【0024】タンパク質のリン酸化は細胞の分化及び増殖における重要な段階として長い間知られている。リン酸化はタンパク質キナーゼにより触媒され、これはセリン/スレオニンキナーゼとチロシンキナーゼに分けられる。セリン/スレオニンキナーゼはタンパク質キナーゼCを含み、そしてチロシンキナーゼはPDGF（血小板由来成長因子）レセプターチロシンキナーゼを含む。

【0025】 R_4 及び R_8 が水素である式Iの化合物は酵素タンパク質キナーゼCを阻害する。

【0026】リン脂質及びカルシウムに依存するいくつかの種類のタンパク質キナーゼCは細胞において発生する（この種類の分布は組織特異的である）。タンパク質キナーゼCは種々の基礎的なプロセス、例えばシグナル伝達、増殖及び分化、並びにホルモン及び神経伝達物質の放出に参加する。この酵素は細胞膜のリン脂質のレセプター併加水分解により、又は一定の腫瘍促進剤による直接相互作用のいずれかによって活性化される。タンパク質キナーゼCの補助によって制御された細胞の機能はタンパク質キナーゼCの酵素活性の改質によって影響を受けうる。

【0027】タンパク質キナーゼC阻害活性を調べるため、T. UchidaとC. R. FilburnのJ. Biol. Chem. 259, 12311-4 (1984)に記載の手順に従って精製したブタの脳由来のタンパク質キナーゼCを利用した。式Iの化合物のタンパク質キナーゼC阻害活性は、D. Fabroら著Arch. Biochem. Biophys. 239, 102-111 (1985)の方法により決定した。この試験において、式Iの化合物は約0.05~5 μmol / リットル、特に約0.05~5 μmol / リットルのような低い濃度のIC₅₀でタンパク質キナーゼCを阻害した。一方、式Iの化合物はより高い濃度、例えば100倍高い濃度にてのみ、その他の酵素、例えばタンパク質キナーゼA、ホスホリラーゼタンパク質キナーゼ及び一定のタイプのチロシンタンパク質キナーゼ、タンパク質ED

G（表皮成長因子）レセプターのチロシンタンパク質キナーゼを阻害する。これは式Iの化合物の選択性の指標である。所望されない副作用を引き下げる観点に関し、タンパク質キナーゼCインヒビターは可能な限り選択性であること、即ち、とりわけ他の酵素に対して可能な限り低い作用を及ぼすことが、特にその他の酵素の活性の作用が処置すべき疾患に同等の又は相乗的な作用を有さないときに重要である。

【0028】タンパク質キナーゼCに対するその阻害活性に基づき、 R_4 及び R_8 が水素である式Iの化合物並びにその薬学的に許容されている塩は、腫瘍阻害、免疫調節及び抗菌活性成分として、そして更にはアテローム症、免疫検障害AIDS、並びに心臓血管系及び中枢神経系の疾患に対する薬剤として利用できる。

【0029】前記したタンパク質キナーゼCに及ぼす阻害作用に基づいて既に予想できうる通り、 R_4 及び R_8 が水素である式Iの化合物並びにその薬学的に許容されている塩は抗増殖特性を有し、これは以下の種々の試験において直接実証できる。この試験において、ヒトT24膀胱癌細胞の成長に及ぼす式Iの化合物の阻害作用を調べた。これらの細胞を、5% (v/v) の胎児牛血清の加えた「イーグルの最少必須培地」の中で、37°Cの多量インキュベーターにおいて、大気中5% CO₂の中でインキュベートした。遮細胞（1000~1500個）を96穴マイクロタイタープレートに移し、そして上記の条件のもとで一夜インキュベートした。この試験化合物を1日目に系列希釈において加えた。このプレートを上記の条件下で5日間インキュベートした。この間、コントロール培養物は少なくとも4回分裂する。インキュベーション後、この細胞を3.3% (g/v) の水性グルタルアルデヒド溶液で固定し、水で洗い、そして0.05% (重量/容量) の水性メチレンブルー溶液で染色した。洗浄後、この染色液を3% (g/v) の水性塩酸で溶解させた。次に各ウェル当りの、細胞数の正比例する光学密度 (OD) を656 nmで光度計 (Tertek multiskan) を用いて測定した。IC₅₀はコンピューターシステムにより、以下の式を用いて計算した。

$$\text{OD}_{\text{test}} (\text{試験}) - \text{OD}_{\text{test}} (\text{開始時}) \times 100$$

$$\text{OD}_{\text{test}} (\text{コントロール}) - \text{OD}_{\text{test}} (\text{開始時})$$

【0030】IC₅₀値はインキュベーション開始時と24時間後の終点時のウェル当りの細胞数がコントロール培養物中の細胞数の50%のみである、活性成分の濃度として定義する。これにより決定した、式Iの化合物に関するIC₅₀値は約0.1~10 μmol / リットルである。

【0031】説明した特性に基づき、 R_4 及び R_8 が水素である式Iの化合物は特に腫瘍阻害活性成分として、例えば膀胱の腫瘍の処置のために用いることができる。

更に、(開始時) 式Iの化合物はタンパク質キナーゼC調節剤に関して前記した更なる用途にとって適切であり、そしてタンパク質キナーゼCの阻害に応答する疾患の処置において特に利用できる。

【0032】 R_4 及び R_8 が水素である式Iの化合物のいくつかはタンパク質キナーゼCだけでなく、約0.01~5 μmol / リットル、特に0.05~1 μmol / リットルのような低い濃度のIC₅₀で、更に一定のチロシ

ンキナーゼ、例えばPDGF-レセプターキナーゼ、又はa b l-キナーゼ、例えばv-a b l-キナーゼを阻害する。R₄及びR₆のうちの少なくとも一方が水素以外であり、そして例えば低級アルキル、例えばメチルである式Iの化合物は前記PDGF-レセプター及びa b l-チロシンキナーゼに関して選択性であり、そして事実上タンパク質キナーゼCを全く阻害しない。

【0033】PDGF（血小板由来成長因子）は非常によく生ずる成長因子であり、これは正常な成長、並びに例えば癌細胞における及び血管の平滑筋細胞の障害、例えばアテローム症及び血栓における病理細胞の増殖の両者において重要な役割を果たす。

【0034】タンパク質キナーゼC及びPDGF-レセプターキナーゼの阻害は、これは正常な成長、並びに細胞増殖の抑制に関するのと同じ方向における相乗作用を有する。

【0035】インビトロにおけるPDGF-刺激化レセプターチロシンキナーゼ活性の阻害を、E. Andrejauskas-BuchdungerとU. RegenassのCancer Research 52, 5353-5358 (1992)に記載の方法と類似して、BALB/c 3T3細胞のPDGFレセプター-免疫複合体において測定した。上記に詳細した式Iの化合物は0.005~5 µmol / リットル、特に0.01~1.0、より特に0.01~0.1 µmol / リットルの濃度にてPDGF依存性無細胞レセプターチロシン酸化を阻害する。完全細胞におけるPDGFレセプターチロシンキナーゼの阻害は、E. Andrejauskas-BuchdungerとU. RegenassのCancer Research 52, 5353-5358 (1992)に記載の方法と類似するウェスタンブロット分析により検定した。この試験において、BALB/cマウス細胞におけるリガンド刺激化PDGF-レセプター自己リン酸化の阻害は抗-ホスホチロシン抗体の助けにより測定した。上記に詳細した式Iの化合物は0.005~5 µmol / リットル、特に0.01~1.0、そしてより特に0.01~0.1 µmol / リットルの濃度でPDGFレセプターのチロシンキナーゼ活性を阻害する。1.0 µmol / リットル以下の濃度で、かかる化合物はPDGF-依存性細胞癌、即ちBALB/c 3T3マウスの繊維芽細胞も阻害する。

【0036】上記したv-a b l-チロシンキナーゼの阻害はN. Lydonら著、Oncogene Research 5, 161-173 (1990)及びJ. F. Geisslerら著、Cancer Research 52, 4492-4498 (1992)の方法に従って測定した。これらの方法において、基質として[Val¹⁵]-アンジオテンシンII及び[γ³²P]-ATPを用いる。

【0037】記載した特性に基づき、式Iの化合物は腫

瘍阻害活性成分としてだけでなく、非悪性繁殖性疾患、例えばアテローム症、血栓、乾癆、硬化性皮膚炎及び繊維症に対する薬剤としても利用できる。これらはタンパク質キナーゼC調節剤に関する前記した更なる用途にとっても適切であり、そしてPDGF-レセプターキナーゼの阻害に応答する疾患の処置において特に利用できる。

【0038】更に、式Iの化合物はその他の化学療法薬剤による感化剤における耐性（マルチ薬剤耐性）の発生を防ぎ、又はその他の化学療法薬剤に対する存在する耐性を除く。

【0039】基R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈のうちの1又は2個の基がそれぞれニトロ又は式IIの基であってここで、R₉が水素又は低級アルキルであり、Xがオキソ、チオ、イミノ、N-低級アルキルイミノ、ヒドロキシイミノ又はO-低級アルキル-ヒドロキシイミノであり、Yが酸素又は基NHであり、nが0又は1であり、そしてR₁₀が少なくとも5個の炭素原子を有する脂肪族基であるか、又は芳香族、芳香族-脂肪族、脂環式、脂環式-脂肪族、複素環もしくは複素環-脂肪族基、である基であり、そして残りの基R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈がそれぞれ互いに独立して水素であるか、未置換であるか又は遊離もしくはアルキル化アミノ、ビバリジニル、ビベリジニル、ビロジニルもしくはモルホリニルにより置換された低級アルキルであるか、又は低級アルカノイル、トリフルオロメチルであるか、遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシであるか、遊離、アルキル化もしくはアシル化アミノであるか、又は遊離もしくはエステル化カルボキシであり、そして残りの置換基は前記した通りである、式Iの化合物及び少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の塩が好ましい。

【0040】特にR₁が4-ビラジニル、1-メチル-1H-ピロリル、アミノもしくはアミノ-低級アルキル置換化フェニル（ここで各ケースにおけるアミノ基は遊離であるか、1もしくは2個の低級アルキル基によりアルキル化されているか、又は低級アルカノイルもしくはベンゾイルによりアシル化されている）、5員環の炭素原子にて結合した1H-インドリルもしくは1H-イミダゾリルであるか、又は環の炭素原子にて結合し、且つ窒素原子にて酸素によって置換されているかもしくは置換されていない、未置換もしくは低級アルキル置換化ビリジニルであり、R₂及びR₃がそれぞれ互いに独立して水素又は低級アルキルであり、基R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈のうちの1又は2個の基がそれぞれニトロ、フルオロ-置換化低級アルコキシであるか、又は前記の式IIの基であり【ここで、R₉は水素又は低級アルキルであり、Xはオキソ、チオ、イミノ、N-低級アルキルイミノ、ヒドロキシイミノ又はO-低級アルキル-ヒドロキシイミノであり、Yは酸素又は基NHで

あり、 n は0又は1であり、そして R_{10} は5-2個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基、フェニルもしくはナフイル基（それぞれは未置換であるか、又はシアノ、低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アミノ-低級アルキル、（4-メチル-ピラジニル）-低級アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルにより置換されている）、フェニル-低級アルキル（ここでこのフェニル基は置換されていないか、又は前記の通りに置換されている）、30個までの炭素原子を有するシクロアルキルもしくはシクロアルケニル、シクロアルキル-低級アルキルもしくはシクロアルケニル-低級アルキル（それぞれシクロアルキルもしくはシクロアルケニル成分において30個までの炭素原子を含む）、5もしくは6個の環構成成員並びに窒素、酸素及び硫黄より選ばれた1-3個のヘテロ原子を有する単環式基（この基に1又は2個のベンゼン環が融合していてもよい）、又はかかる単環式基により置換された低級アルキルである）そして残りの基 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がそれぞれ互いに独立して水素であるか、未置換であるか又はアミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、ピラジニル、ピリジニル、ビリジニルもしくはモルホリニルにより置換された低級アルキルであるか、又は低級アルカノイル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルである、式Iの化合物、並びに少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の塩が好ましい。

【0041】更に特に、 R_1 が、環の炭素原子で結合し且つ未置換であるか又は窒素原子上に酸素により置換されたビリジニルであり、 R_2 及び R_3 がそれぞれ水素であり、 R_4 が水素又は低級アルキルであり、 R_5 が水素、低級アルキル又はフルオロ置換化低級アルコキシであり、 R_6 が水素であり、 R_7 がニトロ、フルオロ置換化低級アルコキシ、又は式IIの基（ここで、 R_9 は水素であり、 X はオキシであり、 n は0であり、そして R_{10} は、5-2個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基、未置換であるか又はシアノ、低級アルキル、（4-メチル-ピラジニル）-低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンもしくはカルボキシにより置換されたフェニル基；30個までの炭素原子を有するシクロアルキル基、又は5もしくは6個の環構成成員及び1-3個の硫黄の環原子を有する単環式基である）であり、そして R_8 が水素である、式Iの化合物、並びに少なくとも1個の

塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩が好ましい。

【0042】より特に、 R_1 がビリジニル又は N -オキシド-ビリジニル（それぞれ炭素原子で結合している）、 R_2 及び R_3 がそれぞれ水素であり、 R_4 が水素又は低級アルキルであり、 R_5 が水素、低級アルキル又はトリフルオロメチルであり、 R_6 が水素であり、 R_7 がニトロ、フルオロ置換化低級アルコキシ又は式IIの基（ここで、 R_9 は水素であり、 X はオキシであり、 n は数字0であり、 R_{10} は炭素原子で結合したビリジニル、未置換であるか又はハロゲン、シアノ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルキルもしくは4-メチル-ピラジニル-メチルにより置換されたフェニル、又は C_5 - C_7 アルキル、チエニル、2-ナフチル又はシクロヘキシルである）であり、そして R_8 が水素である、式Iの化合物、並びに少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩が好ましい。

【0043】以上のうちで、 R_4 及び R_5 がそれぞれ水素であるか、又は基 R_4 及び R_5 のうちの少なくとも一方が低級アルキルであり、そして基 R_4 及び R_5 のうちの残りの基が前記した通りである式Iの化合物、並びに少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩が好ましい。

【0044】以上のうちで特に、 R_1 が炭素原子で結合したビリジニルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 がそれぞれ水素であり、そして R_7 がニトロ又は式IIの基（ここで、 R_9 は水素であり、 X はオキシであり、 n は数字0であり、そして R_{10} は炭素原子で結合したビリジニル、未置換であるか又はフッ素、窒素、シアノ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルキルもしくは4-メチル-ピラジニル-メチルにより置換されたフェニル、又は C_5 - C_7 アルキル、チエニルもしくはシクロヘキシルである）である、式Iの化合物並びにその薬学的に許容されている塩が好ましい。

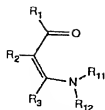
【0045】最も好ましい式Iの化合物は実施例に記載されているものと及び少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩である。

【0046】タンパク質キナーゼCの阻害に関して、最も好ましいのは R_4 及び R_5 がそれぞれ水素であり、そして残りの置換基が前記した通りである上記の式Iの化合物、並びに少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩である。

【0047】式Iの化合物及び少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の塩は本質的に知られている方法に従って調製される。本発明に関する方法は以下の通りである：

a) 式IIの化合物

【化6】

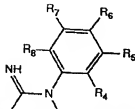


(式中、 R_{11} 及び R_{12} はそれぞれ互いに独立して低級アルキルであり、そして R_1 、 R_2 及び R_3 は前記した通りであり、この式IIIの化合物において存在している官能基(ただし反応に参加する基を除く)は必要ならば保

(III)

護状態となっている)又はかかる化合物の塩を、式IVの化合物

【化7】

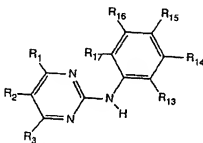


(式中、置換基は前記した通りであり、この式IVの化合物において存在している官能基(ただし反応に参加するグアニジノ基を除く)は必要ならば保護状態となっている)又はかかる化合物の塩と反応させ、次いで任意の存在している保護基を除去すること、又は、

(IV)

b) R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がニトロ及びフルオロ置換低級アルコキシを除く前記した通りである式Iの化合物の調製に関して、式Vの化合物

【化8】



(V)

(式中、基 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及び R_{17} のうちの1又は2個の基はそれぞれアミノであり、そして残りの基の R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及び R_{17} はそれぞれ互いに独立して、水素;未置換であるか又は遊離もしくはアルキル化アミノ、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルもしくはモルホリニルにより置換された低級アルキル;又は低級アルカノイル、トリフルオロメチル;遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ;遊離、アルキル化もしくはアシル化アミノ;又は遊離もしくはエステル化カルボキシであり、そして残りの置換基は前記した通りであり、この式Vの化合物において存在している官能基(ただし反応に参加するアミノ基を除く)は必要ならば保護状態となっている)を、式VIの化合物 $\text{HO}-\text{C}(=\text{X})-(\text{Y})_n-\text{R}_{10}$ (VI)

(式中、置換基及び記号は前記した通りであり、この式VIの化合物において存在している官能基(ただし反応に参加する $\text{HO}-\text{C}(=\text{X})$ 基を除く)は必要ならば保護状態となっている)又は式VIの化合物の反応性誘導体と

反応させ、次いで存在している任意の保護基を除去すること、又は

c) R_1 が、窒素原子にて酸素により置換されたピリジルであり、そしてその他の置換基及び記号が前記に定義した通りである式Iの化合物の調製のため、 R_1 がピリジルである式Iの化合物を適当な酸化剤でN-オキシ化合物へと変換せしめること、並びに所望するならば、方法a)~c)のいずれかにより得られる式Iの化合物を塩に変換せしめる、又は得られる式Iの化合物の塩を遊離化合物に変換せしめる。

【0048】上記の方法の変異方法の手順を以下に詳しくは説明する:

一般記述:式Iの最終生成物は、他の式Iの最終生成物の調製に関する出発材料において保護基として利用することもできる置換基を含んでよい。従って、本明細書において、式Iの特定の所望される最終生成物を構成成分でない容易に除去できる基のみを、何らかの記載がない限り「保護基」と呼ぶ。

【0049】保護基、並びにその導入する及び除去する方法は例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」Plenum Press, ロンドン, ニューヨーク1973, 「Methoden der organischen Chemie」Houben-Weyl第4編, 第15/1巻, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974, 及びTheodor a W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Sons, ニューヨーク 1981に記載されている。保護基の特徴は、それらが容易に、即ち、所望されない2次反応、例えば溶媒分解、還元、光分解又はそうでなければ生理学的条件のもとでの分解が生ずることなく除去することにある。

【0050】ヒドロキシ保護基は、例えばアシル基、例えば未置換もしくは置換化、例えばハロー置換化低級アルカノイル、例えば2, 2-ジクロロアセチル、炭酸半エステルのアシル基、特に第三ブトキシカルボニル、未置換もしくは置換化ベンジルオキシカルボニル、例えば4-ニトロベンジルオキシカルボニル、もしくはジフェニルメチルオキシカルボニル、もしくは2-ハロー低級アルコキシカルボニル例えば2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、更にトリチルもしくはホルミル、又は有機シリルもしくはスタンニル基、そして更には容易に除去できるエーテル化する基、例えば第三低級アルキル例えば第三ブチル、2-オキサもしくは2-チアア脂族又は2-オキサもしくは2-チアア脂環式炭化水素基、特に1-低級アルコキシ低級アルキルもしくは1-低級アルキルチオ低級アルキル、例えばメトキシメチル、1-メトキシエチル、1-エトキシエチル、メチルチオメチル、1-メチルチオエチルもしくは1-エチルチオエチル、又は2-オキサもしくは2-チアアシクロアルキル(5又は6個の環原子を有す)、例えばテトラヒドロフリルもしくは2-テトラヒドロピラン又は関連のチア類似体、及び未置換もしくは置換化1-フェニル低級アルキル例えば未置換もしくは置換化ベンジルもしくはジフェニルメチル(フェニル基の適切な置換基は例えばハロゲン、例えば塩素、低級アルコキシ、例えばメトキシ及び/又はニトロ)である。

【0051】保護化アミノ基は例えば、容易に分解できるアルアミノ、アリールメチルアミノ、エーテル化メルカプトアミノ、2-アシル低級アルケ-1-エン-1-アミノ、シリルアミノもしくはスタンニルアミノ基の形態にあるか、又はアジド基の形態にある。

【0052】関連のアルアミノ基におけるアシルは、例えば18個までの炭素原子を有する有機カルボン酸のアシル基、特に未置換の、又は例えばハロゲンもしくは

アリールにより置換されたアルカンカルボン酸のアシル基、あるいは未置換の、又はたとえばハロゲン、低級アルコキシもしくはニトロにより置換された安息香酸のアシル基、あるいは炭酸半エステルのアシル基である。かかるアシル基は、例えば低級アルカノイル、例えばホルミル、アセチルもしくはプロピオニル、ハロー低級アルカノイル、例えば2-ハロアセチル、特に2-クロロ-、2-ブロモ-、2-ヨード-、2, 2, 2-トリフルオロもしくは2, 2, 2-トリクロロアセチル、ベンゾイルであって未置換又は例えばハロゲン、低級アルコキシもしくはニトロにより置換されたもの、例えばベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-メトキシベンゾイルもしくは4-ニトロベンゾイル、又は低級アルコキシカルボニルであって、その低級アルキル基の1位において枝分れているか、又はその1もしくは2位において適切に置換されたもの、特に第三低級アルコキシカルボニル、例えば第三ブトキシカルボニル、アリールメトキシカルボニル(1又は2個のアリール基を有し、この基は好ましくは未置換か、又は例えば低級アルキル、特に第三低級アルキル、例えば第三ブチル、低級アルコキシ、例えばメトキシ、ヒドロキシ、ハロゲン例えば塩素及び/もしくはニトロにより置換されたフェニルである)、例えば未置換もしくは置換化ベンジルオキシカルボニル、例えばベンジジヒドロキシカルボニルもしくはジ(4-メトキシフェニル)メトキシカルボニル、アロイルメトキシカルボニル(ここでこのアロイル基は好ましくは未置換の、又は例えばハロゲン、例えば臭素により置換されたベンゾイルである)、例えばフェニルオキシカルボニル、2-ハロー低級アルコキシカルボニル、例えば2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-ブロモエトキシカルボニルもしくは2-ヨードエトキシカルボニル、又は2-(三置換化シリル)エトキシカルボニル(ここで各置換基は互いに独立して、未置換又は例えば低級アルキル、低級アルコキシ、アリール、ハロゲンもしくはニトロにより置換された、15個までの炭素原子を有する脂肪族、アラリファティック(araliphatic)、脂環式もしくは芳香族炭化水素基、例えば関連の未置換もしくは置換化低級アルキル、フェニル低級アルキル、シクロアルキルもしくはフェニルである)、例えば2-トリ低級アルキルシリルエトキシカルボニル、例えば2-トリメチルシリルエトキシカルボニルもしくは2-(ジ-*n*-プロピル-メチル-シリル)エトキシカルボニル、又は2-トリアリールシリルエトキシカルボニル、例えば2-トリフェニルシリルエトキシカルボニルである。

【0053】アミノ保護基として適切なその他のアシル基は、関連の有機リン酸、ホスホン酸又はホスフィン酸の基、例えばジ-低級アルキルホスホリル、例えばジメチルホスホリル、ジエチルホスホリル、ジ-*n*-プロピルホスホリルもしくはジイソプロピルホスホリル、ジシ

クロアルキルホスホリル、例えばジシクロヘキシルホスホリル、未置換もしくは置換化ジフェニルホスホリル、例えばジフェニルホスホリル、未置換もしくは置換された、例えばニトロ置換化ジ(フェニル-低級アルキル)ホスホリル、例えばベンジルホスホリルもしくは(4-ニトロベンジル)ホスホリル、未置換もしくは置換化フェノキシフェニルホスホニル、例えばフェノキシフェニルホスホニル、ジ-低級アルキルホスホニル、例えばジエチルホスホニル、又は未置換もしくは置換化ジフェニルホスホニル、例えばジフェニルホスホニルである。

【0054】モノ-、ジ-もしくは特にトリ-アリアルメチルアミノ基であるアリアルメチルアミノ基において、このアリアル基は特に未置換もしくは置換化フェニル基である。かかる基は例えばベンジル-、ジフェニルメチル-及び特にトリチル-アミノである。

【0055】かかる基によって保護されたアミノ基におけるエーテル化メラルカプト基は特に、アリアルチオ又はアリアル低級アルキルチオであり、ここでアリアルは特に、未置換又は例えば低級アルキル例えばメチルもしくは第三ブチル、低級アルコキシ例えばメトキシ、ハロゲン例えば塩素及び/又はニトロにより置換されたフェニルである。関連のアミノ保護基は例えば4-ニトロフェニルチオである。

【0056】アミノ保護基として利用できる2-アシル-低級アルク-1-エン-1-イルにおいて、アシルは例えば、低級アルカンボリルの関連の基；未置換の、又は例えば低級アルキル、例えばメチルもしくは第三ブチル、低級アルコキシ、例えばメトキシ、ハロゲン、例えば塩素及び/又はニトロにより置換された安息香酸の関連の基；又は特に炭酸半エステル、例えば炭酸低級アルキル半エステルの関連の基である。関連の保護基は特に1-低級アルカニル-プロパ-1-エン-2-イル、例えば1-アセチル-プロパ-1-エン-2-イル、又は1-低級アルコキシカルボニル-プロパ-1-エン-2-イル、例えば1-エトキシカルボニル-プロパ-1-エン-2-イルである。

【0057】好ましいアミノ保護基は炭酸半エステルのアシル基、特に第三ブトキシカルボニル、ベンジロキシカルボニルであって例えば前記した通りの未置換又は置換されたもの、例えば4-ニトロベンジロキシカルボニル、もしくはジフェニルメトキシカルボニル、又は2-ハロ低級アルコキシカルボニル、例えば2、2、2-トリクロロエトキシカルボニル、更にはトリチルもしくはホルミルである。式1の所望の最終生成物の構成成分でない保護基の除去は、本質的に知られる手法において、例えば溶媒分解により、特に加水分解、アルコリシスもしくはアシドリシスにより、又は還元により、特に水素化分解もしくは化学還元により、所望の順又は同時に行う。

【0058】保護化アミノ基は本質的に知られる手法において、保護基の性質に従って、種々の方法において、好ましくは溶媒分解又は還元によって遊離される。2-ハロ-低級アルコキシカルボニルアミノ(任意的に2-プロパ-1-低級アルコキシカルボニルアミノ基を2-ヨード-1-低級アルコキシカルボニルアミノ基に変換せしめた後)、アロイルメトキシカルボニルアミノ又は4-ニトロベンジロキシカルボニルアミノは、例えば適切なカルボン酸、例えば水溶性酢酸の存在下における例えば適切な化学還元剤、例えば亜鉛により処理によって切断される。アロイルメトキシカルボニルアミノは求核試薬、好ましくは塩形成試薬、例えばチオフェノール酸ナトリウムによる処理によっても切断でき、そして4-ニトロベンジロキシカルボニルアミノはアルカリ金属重ジチオン酸塩、例えば亜重ジチオン酸ナトリウムによる処理によっても切断できる。未置換もしくは置換化ジフェニルメトキシカルボニルアミノ、第三低級アルコキシカルボニルアミノもしくは2-三置換化シリエトキシカルボニルアミノは適切な酸、例えば酢酸もしくはトリフルオロ酢酸による処理によって切断でき；未置換もしくは置換化ベンジロキシカルボニルアミノは例えば水素化分解、即ち、適切な水素化触媒、例えばパラジウム触媒の存在下において水素による処理によって切断されることができ；未置換もしくは置換化トリアリアルメチルアミノもしくはホルミルアミノは例えば酸、例えば硫酸、例えば塩酸、もしくは有機酸、例えば酢酸、酢酸もしくはトリフルオロ酢酸との、任意的に水の存在下における処理によって切断することができ、そして有機シリル基により保護されたアミノ基は例えば加水分解もしくはアルコリシスによって遊離化できる。2-ハロアセチル、例えば2-クロロアセチルにより保護されたアミノ基は、塩基の存在におけるチオウレアによる処理、又はチオウレアのチオレート塩、例えばアルカリ金属チオレート、生ずる縮合生成物のその後の溶媒分解、例えばアルコリシスもしくは加水分解により遊離されることができ。2-置換化シリエトキシカルボニルにより保護されたアミノ基は、フッ化物陰イオンを生じせしめるフッ素化水素酸の塩による処理によって遊離アミノ基へと変換させることもできる。

【0059】適当なアシル基により、有機シリル基により又は未置換もしくは置換化1-フェニル低級アルキルにより保護されたヒドロキシ基は、関連の保護化アミノ基と同様に遊離化される。未置又は置換化低級アルキル、例えばベンジルにより保護されたヒドロキシ基は好ましくは触媒的水素化、例えば炭素上のパラジウム触媒の存在下において遊離化される。2、2-ジクロロアセチルにより保護されたヒドロキシ基は例えば加水分解により遊離化され、そして第三低級アルキルにより、又は2-オキサもしくは2-チア-脂肪族により、又は2-オキサ-もしくは2-チア-脂環式炭化水素基によりエー

テル化されたヒドロキシ基はアシドリシスにより、例えば鉱酸又は強カルボン酸、例えばトリフルオロ酢酸による処理によって遊離化される。有機シリル基、例えばトリメチルシリルによりエーテル化されたヒドロキシはフッ化物陰イオンを生じしめるフッ化水素酸の塩、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリドにより遊離化させることもできる。

【0060】方法a：好ましくは R_{11} 及び R_{12} はそれぞれメチル。式IIIの化合物における、容易に除去可能な保護基により好適に保護された遊離官能基は特に基 R_1 におけるアミノ基及び1H-インドルのイミノ基である。この後者は例えばベンジルによって保護される。

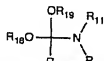
【0061】式IVの化合物における、容易に除去可能な保護基により好適に保護された遊離官能基は特にアミノ基であるが、ヒドロキシ及びカルボキシ基でもある。

【0062】式IVの化合物の塩は好ましくは酸付加塩、例えば硝酸塩、又は式Iの最終生成物に関して挙げた酸付加塩のうちの一つである。

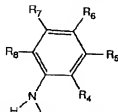
【0063】反応は適当な溶媒又は分散剤、例えば適当なアルコール、例えば2-メトキシエタノール、又は



(式中、置換基は前記した通りである)を、式VIIIの化合物



(式中、 R_{18} 及び R_{19} はそれぞれ低級アルキルであり、そして残りの置換基は前記した通りである)と、ヨーロッパ特許出願、公開番号第233461号に記載と類似の方法において反応させることにより得られる。式VIIIの化合物の典型的な代表例はN、N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール及びN、N-ジメチルアセトアミド-ジメチルアセタールである。この反応は式VIIと式VIIIの反応物を数時間、例えば4〜24時間にわたって、約50℃〜150℃の温度で、必要ならば溶媒の存在下において、又は非存在下において熟することによ



(ここで置換基は前記した通りである)を、シナミド($\text{N}(\text{C}=\text{NH}_2)$)と反応させることにより、酸付加塩の形態において得られる。この反応は適当な溶媒又は分散

適当な低級アルカノール、例えばイソプロパノールの中で、室温(約20℃)から150℃に至る温度に、例えば還流のもとで行われる。特に式IVの化合物を塩の形態において用いるとき、この塩を適当な塩基、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムの添加により好ましくはその場で遊離化合物へと変換せしめる。

【0064】基 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のうちの1又は2個の基がそれぞれニトロであり、そして残りの基 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がそれぞれ互いに独立して水素；未置換の低級アルキル；又は遊離もしくはアルキル化アミノにより、ピペラジニルにより、ピペリジニルにより、ピロリジニルによりもしくはモルホリニルにより置換された低級アルキル；又は低級アルカノイル；トリフルオロメチル；遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ；遊離、アルキル化もしくはアシル化アミノ；又は遊離もしくはエステル化カルボキシである式IVの化合物を出発材料として用いることが好ましい。

【0065】式IIIの出発材料は、式VIIの化合物【化9】

(VII)

【化10】

(VIII)

り実施する。

【0066】式IIIの出発材料は他に、式VIIの化合物を式 $R_3 - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$ (ここで R_3 は前記した通りである)のエステルと反応させ、次で得られる生成物を式 $\text{H}-\text{N}(R_{11})-R_{12}$ (ここで置換基は前記した通りである)のアミンと反応させることによって得られる。

【0067】式IVの出発材料は、式IXの化合物【化11】

(IX)

剤、例えば適当なアルコール、例えば適当な低級アルカノール、例えばエタノールの中で、当量の塩形成酸の存在下において、室温〜150℃の温度で、例えば還流の

もとで行う。

【0068】方法b：式V又はVIの化合物における、容易に除去可能な保護基により好適に保護された遊離官能基は特にアミノ基であるが、しかしながら例えば基R₁におけるアミノの所望の反応に参加することのないヒドロキシ及びカルボキシもある。

【0069】Xがオキシである式VIの化合物の反応性誘導体は特に反応性（活性化）エステル、反応性無水物又は反応性環状アミドである。これはXが前記した他の定義を有する誘導体に関しても同じである。

【0070】式VIの酸の反応性（活性化）エステルは特に、エステル化する基の連結炭素原子にて不飽和となったエステル、例えばビニルエステル型のエステル、例えば事実上（actual）のビニルエステル（例えば関連のエーテルと酢酸ビニルとのエステル交換により得られる；活性化ビニルエステル法）、カルバモイルビニルエステル（例えば関連の酸のイソオキサソリウム試薬による処理により得られる；1, 2-オキサソリウム又はウッドワード法）、又は1-低級アルコキシビニルエステル（例えば、関連の酸と低級アルコシアセチレンとの処理により得られる；エトキシアセチレン法）、又はアミノ型のエステル、例えばN, N'-二置換化アミノエステル（例えば関連の酸と適当なN, N'-二置換化カルボジミド、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジミドとの処理により得られる；カルボジミド法）、又はN, N'-二置換化アミノエステル（例えば関連の酸のN, N'-二置換化シアナミドとの処理により得られる；シアナミド法）、適当なアリールエステル、特に電子吸引性置換基により適当に置換されたフェニルエステル（例えば、関連の酸の、適当に置換されたフェノール、例えば4-ニトロフェノール、4-メチルスルホンフェノール、2, 4, 5, 6-ペンタクロロフェノール、4-フェニルジアゾフェニルによる、縮合剤、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジミドの存在下における処理により得られる；活性化アリールエステル法）、シアメチルエステル（例えば、関連の酸の、クロロアセトニトリルによる、塩基の存在下における処理により得られる；シアメチルエステル法）、チオエステル、特に不置換もしくは置換化、例えばニトロ置換化フェニルチオエステル（例えば関連の酸の、不置換もしくは置換化、例えばニトロ置換化チオフェノールによる、とりわけ無水物又はカルボジミド法による処理により得られる；活性化チオエステル法）、アミノもしくはアミドエステル（例えば、関連の酸の、N-ヒドロキシアミノもしくはN-ヒドロキシアミド化合物、例えばN-ヒドロキシスクシニミド、N-ヒドロキシベバジジ、N-ヒドロキシフタリドもしくは1-ヒドロキシペンソトリアゾールによる、例えば無水物又はカルボジミド法による処理により得られる；活

性化N-ヒドロキシエステル法）、又はシリルエステル（これは例えば、関連の酸を、シリル化剤、例えばヘキサメチルジシラザンにより処理し、次いですぐにアミノ基ではなくヒドロキシと反応させることによって得られる）である。

【0071】式VIの酸の無水物は対称性であるが、又は好ましくはその酸の混合無水物、例えば、無機酸、例えば酸ハロゲン化物、特酸塩化物との無水物（例えば関連の酸の、塩化チニル、五塩化磷もしくは塩化オキサリルによる処理によって得られる；酸塩化物法）、アジド（関連のヒドラジドを介する関連の酸エステル、及び硝酸とその処理により得られる；アジド法）、炭酸半誘導体例えば関連のエステル、例えば炭酸低級アルキル半エステルとの無水物（例えば、関連の酸の、例えばハロゲン酸、例えばクロロ酸低級アルキルエステル、もしくは1-低級アルコキシカルボニル-2-低級アルコキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、例えば1-低級アルコキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリンによる処理により得られる；混合O-アルキル炭酸無水物法）、又は二ハロゲン化特に二置換化リン酸との無水物（例えば、関連の酸の、オキシ塩化リンによる処理によって得られる；オキシ塩化リン法）、又は有機酸との無水物、例えば有機カルボン酸との混合無水物（例えば、関連の酸の、未置換又は置換化低級アルカン-もしくはフェニルアルカン-カルボン酸ハロゲン化物、例えばフェニル酢酸クロリド、ピバリン酸クロリド、又はトリフルオロ酢酸クロリドによる処理により得られる；混合カルボン酸無水物法）、又は有機スルホン酸との無水物（例えば、関連の酸の塩、例えばアルカリ金属塩、適当な有機スルホン酸ハロゲン化物、例えば低級アルカン-もしくはアリール-例えばメタン-もしくはp-トルエン-スルホン酸クロリドにより処理により得られる；混合スルホン酸無水物法）、及び対称性無水物（例えば、カルボジミド又は1-ジエチルアミノプロピレンの存在下における関連の酸の縮合により得られる；対称無水物法）である。

【0072】適当な環状アミドは特に、芳香性特に5員環ジアザ環を有するアミド、例えばイミダゾールを有するアミド（例えば関連の酸の、N, N'-カルボニルジイミダゾール処理により得られる；イミダゾリド法）、又はピラゾール、例えば3, 5-ジメチルピラゾールを有するアミド（例えば、アセチルアセチレンとの処理により酸ヒドラジドを経由して得られる；ピラゾリド法）。

【0073】アシル化剤として利用できる式VIの酸の誘導体もその場で形成できる。例えば、N, N'-二置換化アミノエステルは、式Vの出発材料及、アシル化剤として用いる酸との混合物を、適当なN, N'-二置換化カルボジミド、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジミドの存在下において反応させることによつて

その場で形成できる。更に、アシル化剤として利用される酸のアミノ又はアミドエステルは、アシル化すべき式Ⅴの出発材料の存在下において、関連の酸とアミノ出発材料との混合物を、 N 、 N' —二置換化カルボジミド、例えば N 、 N' —ジシクロヘキシルカルボジミド、及び N —ヒドロキシアミンもしくは N —ヒドロキシアミド、例えば N —ヒドロキシスクシニミドの存在下において、必要ならば適当な塩基、例えば4—ジメチルアミノピリジンの存在下において反応させることにより形成できる。

【0074】反応は好ましくは、式Ⅵの化合物の反応性カルボン酸誘導体と式Ⅴの化合物を反応させることによって実施し、ここでこの反応に参加するアミノ基又はヒドロキシ基は遊離形態にある。

【0075】この反応は本質的に知られる手法において実施され、その反応条件はアシル化剤のカルボキシ基がどのようにして活性化されたかに特に依存するものであり、通常は、適当な溶剤もしくは希釈剤又はその混合物の存在下において実施され、そして必要ならば、縮合剤の存在下において実施され、ここで、例えば反応に参加するカルボキシ基が無水物の形態にあるとき、酸結合剤の存在下において実施してもよい、その際、例えば約 -30°C ～約 150°C 、特に 0°C ～ $+100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは室温（約 20°C ）～ $+70^{\circ}\text{C}$ に冷却又は加熱しながら、開放又は密閉反応容器の中で、及び／又はは不活性ガス、例えば窒素の雰囲気下において実施する。常用の縮合剤は、例えばカルボジミド、例えば N 、 N' —ジエチル、 N 、 N' —ジプロピル、 N 、 N' —ジシクロヘキシルもしくは N —エチル— N' —（3—ジメチルアミノプロピル）—カルボジミド、適当なカルボニル化合物、例えばカルボニルジメチルジソール、又は1，2—オキサソリウム化合物、例えば2—エチル—5—フェニル—1，2—オキサソリウム3'—スルホネート、及び2—第三ブチル—5—メチルイソオキサソリウムパークロレート、又は適当なアシルアミノ化合物、例えば2—エトキシ—1—エトキシカルボニル—1，2—ジヒドロキノリンである。常用の酸結合剤は、例えば、アルカリ金属炭酸塩もしくは水素化炭酸塩、例えば炭酸カリウムもしくは炭酸水素（通常硫酸塩を伴う）、又は有機塩基、例えば通常、ピリジンもしくは立体障害されたトリ低級アルキルアミン、例えば N 、 N —ジイソプロピル— N —エチルアミンである。

【0076】式Ⅴの出発材料は、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のうちの1又は2個の基がそれぞれニトロである式Ⅰの化合物におけるニトロ基の還元によって得られる。この還元は例えば適当な溶媒、例えば適当な非環状又は環状エーテル、例えばテトラヒドロフランの中での触媒水素化によって実施できる。好ましくは水素化触媒としては活性炭上のパラジウム（5%）が利用され、そしてこの場合、水素化は好ましくは通常の圧力の

もとで実施される。

【0077】方法c： R_1 がビリジルである式Ⅰの化合物を N —オキシド化合物へと変換するための適当な酸化剤は、好ましくは適当な過酸、例えば適当な過安息香酸、例えば特に、 m —クロロ—過安息香酸である。この反応は不活性溶媒、例えばヘロゲン化炭化水素、例えば好ましくは塩化メチレンの中で、約 -20°C ～ $+150^{\circ}\text{C}$ 、特に 0°C から問題の溶媒の沸点に至る温度、通常は $+100^{\circ}\text{C}$ 以下、そして好ましくは室温又はそれよりやや高い温度（ 20°C ～ 70°C ）の温度で実施される。

【0078】式Ⅰの化合物の酸付加塩は常用の手法、例えば酸又は適当な陰イオン交換剤による処理によって得られる。

【0079】酸付加塩は常用の手法、例えば適当な塩基試薬による処理によって遊離化合物へと変換できる。

【0080】異性体の混合物は本質的に知られる手法、例えば分別結晶、クロマトグラフィー他によって個々の異性体へと分けることができる。

【0081】保護基を除去する方法を含む上記した方法及び更なる処理段階は、何らかの記載がな限り、本質的に知られている手法、例えば好ましくは不活性溶媒及び希釈剤の存在下又は非存在下において、必要ならば縮合剤又は触媒の存在下において、低めた又は高めた温度、例えば約 -20°C ～約 150°C 、特に約 0°C ～約 $+70^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 10°C ～約 $+50^{\circ}\text{C}$ 、そしてより特に室温にて、適当な容器の中で、そして必要ならば不活性ガスの雰囲気下において、例えば窒素の雰囲気下において実施する。

【0082】これらの処理段階において、分子における全ての置換基を考慮して、必要ならば、例えば容易に加水分解可能な基が存在しているとき、特に温和の反応条件、例えば短い反応時間、温和な酸性又は塩基性触媒の低温度での利用、化学量論的量の比、並びに適切な触媒、溶媒、温度及び／又はは圧力条件の選択が利用されるべきである。

【0083】本発明は処理の任意のプロセスにて中間体として得られる化合物を出発材料として用い、そして残りの段階を実施するプロセス、又は任意の段階にて中断するプロセス、又はは反応条件のもとで出発材料を形成せしめるかもしくはは反応性誘導体もしくは塩の形態において用いるプロセスにも関連する。特に有用である前記した化合物をもちたプロセスに従って、かかる出発材料から出発することが好ましい。

【0084】本発明は更に、新規なる出発材料及び／又はは中間体、並びにその調製方法に関連する。利用する出発材料及び選定反応条件は好ましくは本明書において特に好ましいとされる化合物をもちたものである。

【0085】本発明は更に、腫瘍性の疾患に苦しむ温血動物の処置のための方法にも関連し、これは、かかる処置を要する温血動物に、腫瘍を阻害する式Ⅰの化

化合物又はその薬学的に許容されている塩を投与することを含む。本発明は更に、PDGF-レセプターキナーゼを阻害せしめるための式1の化合物もしくはその薬学的に許容されている塩を利用すること、又は温血動物におけるタンパク質キナーゼCを阻害せしめるためのR₄及びR₅がそれぞれ水素である式1の化合物もしくはその薬学的に許容されている塩を利用すること、又は人間もしくは自動身体の治療的処置において薬品製剤を調製するためにそれらを利用することに関する。有効投与量、例えば毎日の約1~1000mg、特に50~500mgの投与量、種、年齢、個々の症状、投与方法及び個々の症状に従い、体重約70kgの温血動物に投与する。

【0086】本発明は更に、有効量、特に前記した疾患のうちのいづれかの予防もしくは治療において有効な量の活性成分を、薬学的に許容される担体、即ち、適当な局所的、経腸的、例えば経口もしくは経直腸、又は非経口的投与に適し、そして無機もしくは有機物、固体もしくは液体でありうる担体と共に含んで成る薬品製剤に関する。経口投与のためには、該活性成分を、希釈剤、例えばラクトース、デキストース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び/もしくはグリセロール、並び/又は潤滑剤、例えば硫酸、タルク、ステアリン酸もしくはその塩、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウム、及び/又はポリエチレングリコールと共に含んで成る。特に錠剤又はゼラチンカプセルが利用される。錠剤は更に、結合剤、例えば硫酸マグネシウムアルミニウム、デンプン、例えばトウモロコシ、麦もしくは米のデンプン、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び/又はポリビニルピロリドン、並びに所望するならば、崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸もしくはその塩、例えばアルギン酸ナトリウム及び/又は発泡混合物、又は吸収剤、着色料、風味料及び甘味料を含んで成りうる。本発明の薬学的に活性な化合物は非経口投与可能な製剤の形態において、又は点滴溶液の形態においても利用できうる。かかる溶液は好ましくは等張水溶液又は懸濁物であり、例えば該活性成分を単独、又は担体、例えばマンニトールと共に含んで成る凍結乾燥製剤の場合、使用前に準備される。薬品製剤は滅菌されたものであるか、並びに/又は補助剤、例えば防腐剤、安定剤、潤滑剤及び/もしくは乳化剤、可溶性剤、浸透圧を調節するための塩、及び/又は緩衝剤を含んで成りうる。本薬品製剤が薬学的に活性な物質を更に含んで成りうるものは、本質的に知られる手法において、例えば常用の混合、顆粒化、糖衣化、溶解又は凍結乾燥処理によって調製することができ、そして該活性成分を約1~100%、特に約1~約20%を含んで成る。

【0087】以下の例は本発明を例示するが、本発明を限定するわけではない。Rf値はシリカゲル薄層プレー

ト(Merck, Darmstadt, ドイツ)上で決定した。溶離混合物中の溶離体間の比は容量(ν/v)による比率において示し、そして温度はセッツィで示す。

【0088】略語:

HV: 高真空

n: 一段(直鎖)

【0089】

【実施例】

例1: 5.0mlのイソプロパノールの中でスラリー状にした41.3g (0.17mol)の3-ニトロフェニルグアニジニニトレート、2.50mlのイソプロパノール中の3.0g (0.17mol)の3-ジメチルアミノ-1-(3-ピリジル)-2-ブロペン-1-オン(EP-A-0233461号に詳細)に加えた。7.49g (0.19mol)の水酸化ナトリウムを加えた後、黄色懸濁物を濾過して8時間煮沸した。0℃まで冷やした後、この混合物を濾過し、そして200mlのイソプロパノールで洗った。この濾過残渣を300mlの水の中でスラリー状にし、次いで30分間攪拌し、濾過し、そして200mlの水で洗った。200mlのエタノールの中に再びスラリー状にし、そして200mlのエタノール/ジエチルエーテル(1:1)で洗った後、N-(3-ニトロフェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリジジニアミン;m. p. 212-213℃, Rf=0.75 (クロロホルム:メタノール=9:1)が得られた。

【0090】出発材料は以下の通りである:

段階1.1: 4.2ml (0.6mol)の硝酸(65%)を200mlのエタノール中の82.88g (0.6mol)の3-ニトロアニリンの黄色懸濁液に滴下した。発熱反応が収まったら、7.5g (0.9mol)のシナミド(水中50%)を加え、そしてこの反応混合物を濾過で21時間煮沸した。0℃に冷やした後、この混合物を濾過し、そしてエタノール/ジエチルエーテル(1:1)で6回洗った。4℃でのHVのもとでの乾燥は3-ニトロフェニルグアニジニニトレート;m. p. 205-207℃をもちた。

【0091】段階1.2: 8g (0.35mol)のナトリウムを260mlのトルエンの中に入れ、次いで100℃にてパイロミキサーを用いて懸濁物にした。0℃に冷やした後、17ml (0.42mol)のメタノールを冷やしながら滴下し、次いでこの混合物を75℃で45分間攪拌した。25℃でじつ氷冷しながら、300mlのトルエン中の3.8g (0.35mol)の3-アセチルピリジン及び2.8ml (0.35mol)のエチルホルムエートを45分かけて滴下した。黄色懸濁物を25℃で16時間攪拌し、次いで23.7g (0.52mol)のジメチルアミンを加えた。100mlのトルエンを加えた後、この混合物を25℃で45分攪拌し、その後0℃で150mlのトルエン中の20mlの酢酸を30分かけて滴下し、次いでこの混合物を濾過で1時間煮沸した。25℃

に冷やした後、この混合物を濾過し、次いで500mlのトルエン/ヘキサン(1:1)で洗い、そしてこの濾液を結晶化が開始するまで濃縮し続けた。0℃に冷やし、濾過し、次いでHVのもとで80℃で乾かし、3-ジメチルアミノ-1-(3-ビリジル)-2-プロポペン-1-オン; m. p. 81-82℃で得られた。

【0092】例2: 100mg (0.38mmol)のN-(3-アミノフェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミンを5mlのビリジンに溶かした。58.5μl (0.46mmol)の4-クロロベンゾイルクロリドを加え、そしてこの混合物を室温で24時間攪拌した。この反応混合物に10mlの水を加え、次いでこれを0℃に冷やし、そして濾過した。水による洗浄及び乾燥は、N-[3-(4-クロロベンゾイルアミド)-フェニル]-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミン; m. p. 238-240℃, Rf=0.66 (クロロホルム:メタノール=9:1)をもたらした。

【0093】出発材料は以下の通りに調製した:
段階2.1: 1700mlのテトラドロフラン中の17.0g (0.058mol)のN-(3-ニトロフェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミンの懸濁物を、1.7gの活性炭炭素上パラジウムと共に、水素雰囲気下で大気圧のもとで21時間攪拌した。この懸濁物を濾過し、そしてこの濾液をロータリーエバポレーターの中で濃縮した。かくれて残っている黄色固形生成物を200mlの塩化メチレン中で一夜攪拌した。濾過及び乾燥は、N-(3-アミノフェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミン; m. p. 89-90℃, Rf=0.38 (クロロホルム:メタノール=9:1)をもたらした。

【0094】例3: 53μl (0.46mmol)の塩化ベンゾイルを、5mlのビリジン中の100mg (0.38mmol)のN-(3-アミノフェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミンの溶液に加え、そしてこの混合物を窒素雰囲気のもとで室温で24時間攪拌した。この反応混合物に10mlの水を加え、次いで0℃に冷やし、濾過し、そして水で洗った。HVのもとでの乾燥は、N-(3-ベンゾイルアミドフェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミン; m. p. 207-209℃, Rf=0.53 (クロロホルム:メタノール=9:1)をもたらした。

【0095】例4: 5mlのビリジン中の100mg (0.38mmol)のN-(3-アミノフェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミン及び59mg (0.46mmol)の2-ビリジンカルボン酸クロリドを窒素のもとで室温で24時間攪拌した。30mg (0.23mmol)の2-ビリジン-カルボン酸クロリドを添加した後、この混合物を18時間攪拌し、次いで更に25mg (0.19mmol)の2-ビリジン-カルボン酸クロリドを加え、そしてこの混合物を25℃で72時間攪拌し

た。10mlの水を加え、そして0℃に冷やした後、この混合物を濾過し、そして水で洗った。クロマトグラフィーによる分離(シリカゲル、CHCl₃/MeOH=9:1)は、N-[3-(2-ビリジル)-カルボキシアミドフェニル]-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミン; m. p. 187-190℃, Rf=0.58 (クロロホルム:メタノール=9:1)をもたらした。

【0096】例5: 例4と同様にして、3-ビリジンカルボン酸クロリドから、N-[3-(3-ビリジル)-カルボキシアミドフェニル]-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミン; m. p. 217-220℃, Rf=0.29 (クロロホルム:メタノール=9:1)が調製された。

【0097】例6: 例4と同様にして、4-ビリジンカルボン酸クロリドから、N-[3-(4-ビリジル)-カルボキシアミドフェニル]-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミン; m. p. 224-226℃, Rf=0.29 (クロロホルム:メタノール=9:1)が合成された。

【0098】例7: 63μl (0.46mmol)のペンタフルオロベンゾイルクロリドを、5mlのビリジン中の100mg (0.38mmol)のN-(3-アミノフェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミンの溶液に加え、そしてこの混合物を窒素のもとで室温で17時間攪拌した。この茶色の反応溶液に10mlの水を加え、次いで0℃に冷やし、そして濾過した。この残渣をエタノール/アセトンから再結晶化させ、そして結晶生成物のN-(3-ペンタフルオロベンゾイルアミドフェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミン; m. p. 234-244℃, Rf=0.41 (クロロホルム:メタノール=9:1)が得られた。

【0099】例8: 28mg (0.19mmol)のフタル酸無水物を1mlのビリジン中の50mg (0.19mmol)のN-(3-アミノフェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミンの溶液に加えた。2.5時間後、更に14mg (0.095mmol)のフタル酸無水物をこの黄色の反応溶液に加え、そしてこの混合物を25℃で20時間攪拌した。この懸濁物を濾過し、そして少量の水冷ビリジンで洗った。この残渣を2.5mlの無水エタノールで2回浸し、N-[3-(2-カルボキシベンゾイルアミド)-フェニル]-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミン; m. p. 206-209℃, Rf=0.07 (クロロホルム:メタノール=9:1)が得られた。

【0100】例9: 5mlのビリジン中の100mg (0.38mmol)のN-(3-アミノフェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリジン-アミン及び105μl (0.46mmol)のカブロン酸無水物の溶液を窒素雰囲気のもとで24時間25℃で攪拌し、次いでロータリー

エバポレーターの中で濃縮した。この残液をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、クロロホルム：メタノール＝95：5）により精製し、N-（3-n-ヘキサノイルアミド-フェニル）-4-（3-ピリジル）-2-ピリミジン-アミン；m. p. 180-184℃，Rf=0.78（クロロホルム：メタノール＝9：1）が得られた。

【0101】例10：1g（5.68mmol）の3-ジメチルアミノ-1-（2-ピリジル）-2-プロペン-1-オン〔EP-A-233461〕を8mlのイソプロパノールに溶かし、そして1.38g（5.68mmol）の3-ニトロフェニルグアニジンニトレートを加えた。0.25g（6.24mmol）の水酸化ナトリウムを加えた後、この黄色の懸濁物を連続で20時間熱し、次いで0℃に冷やし、濾過し、そして60mlのイソプロパノールで洗った。この濾過残液を15mlのエタノールの中で20分攪拌し、濾過し、次いで少量の低温エタノールで洗い、N-（3-ニトロフェニル）-4-（2-ピリジル）-2-ピリミジン-アミン；m. p. 213-219℃が得られた。

【0102】例11：1.38g（5.68mmol）の3-ニトロフェニルグアニジンニトレート及び0.25g（6.24mmol）の水酸化ナトリウムを、8mlのイソプロパノール中の0.1g（5.68mmol）の3-ジメチルアミノ-1-（4-ピリジル）-2-プロペン-1-オン〔米特許第4,281,000号〕に加えた。この黄色い懸濁物を連続で20時間熱し、次いで0℃に冷やした。30mlのイソプロパノールで洗った後、この濾過残液を、順に15mlのエタノール、次いで15mlの水の中でスラリー状として濾過した。HVのもとで乾かし、N-（3-ニトロフェニル）-4-（4-ピリジル）-2-ピリミジン-アミン；m. p. 282-284℃で得られた。

【0103】例12：例2と同様にして、2-メトキシベンゾイルクロリドから、N-〔3-（2-メトキシベンゾイルアミド）-フェニル〕-4-（3-ピリジル）-2-ピリミジン-アミン；m. p. 115-117℃，Rf=0.76（クロロホルム：メタノール＝9：1）が調製された。

【0104】例13：例2と同様にして、4-フルオロベンゾイルクロリドから、N-〔3-（4-フルオロベンゾイルアミド）-フェニル〕-4-（3-ピリジル）-2-ピリミジン-アミン；m. p. 215-216℃，Rf=0.34（クロロホルム：メタノール＝9：1）が調製された。

【0105】例14：例2と同様にして、4-シアノベンゾイルクロリドから、N-〔3-（4-シアノベンゾイルアミド）-フェニル〕-4-（3-ピリジル）-2-ピリミジン-アミン；m. p. 220-222℃，Rf=0.31（クロロホルム：メタノール＝9：1）が

調製された。

【0106】例15：例2と同様にして、2-チオフェンカルボン酸クロリドから、N-〔3-（2-チオフェンカルボキシアミド）-フェニル〕-4-（3-ピリジル）-2-ピリミジン-アミン；m. p. 139-141℃，Rf=0.35（クロロホルム：メタノール＝9：1）が調製された。

【0107】例16：例2と同様にして、シクロヘキサンカルボン酸クロリドから、N-〔3-（シクロヘキサンカルボキシアミド）-フェニル〕-4-（3-ピリジル）-2-ピリミジン-アミン；m. p. 205-206℃，Rf=0.36（クロロホルム：メタノール＝9：1）が調製された。

【0108】例17：例2と同様にして、4-メチルベンゾイルクロリドから、N-〔3-（4-メチルベンゾイルアミド）-フェニル〕-4-（3-ピリジル）-2-ピリミジン-アミン；m. p. 214-216℃，Rf=0.64（クロロホルム：メタノール＝9：1）が調製された。

【0109】例18：例2と同様にして、100mg（0.38mmol）のN-（3-アミノフェニル）-4-（4-ピリジル）-2-ピリミジン-アミンを58μl（0.46mmol）の4-クロロベンゾイルクロリドにより処理することによって、N-〔3-（4-クロロベンゾイルアミド）-フェニル〕-4-（4-ピリジル）-2-ピリミジン-アミン；m. p. 258-261℃，Rf=0.37（CHCl₃：メタノール＝9：1）が調製された。

【0110】出発材料は以下の通りにして得られた：例18.1：段階2.1と同様にして、300mg（1.0mmol）のN-（3-ニトロフェニル）-4-（4-ピリジル）-2-ピリミジン-アミン（例1参照）の水素雰囲気のもとでの処理によって、N-（3-アミノフェニル）-4-（4-ピリジル）-2-ピリミジン-アミン；m. p. 200-202℃；Rf=0.27（CHCl₃：メタノール＝95：5）が得られた。

【0111】例19：例2と同様にして、98mg（0.3mmol）の4-（4-メチル-ピペラジノメチル）-ベンゾイルクロリドから、N-〔3-（4-（4-メチル-ピペラジノメチル）-ベンゾイルアミド）-フェニル〕-4-（3-ピリジル）-2-ピリミジン-アミン；m. p. 198-201℃が得られた。

【0112】例20：320mlのピリジン中の8.0g（28.85mmol）のN-（5-アミノ-2-メチルフェニル）-4-（3-ピリジル）-2-ピリミジン-アミンと4.0ml（34.6mmol）の塩化ベンゾイルの溶液を窒素のもとで、室温で23時間攪拌した。この反応混合物をHVのもとで濃縮し、200mlの水を加え、その後0℃に冷やし、この混合物を濾過した。HVのもとで80℃で乾かした後、この粗生成物をCH₂Cl₂／

メタノール (95:5) でスラリー状にし、次いで濾過し、N-(5-ベンゾイルアミド-2-メチルフェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジンアミンが得られた。クロマトグラフィーにより分離した後、更なる量のこの生成物が得られた。m. p. 173-176 °C, Rf=0.65 (CHCl₃:メタノール=9:1)。

[0113] 出発材料は以下の通りにて得られた。
段階 20.1: 50 ml の無水エタノール中の 2.0 g (0.13 mmol) の 2-アミノ-4-ニトロトルエンの黄色懸濁液に、1 ml (0.13 mol) の 65% の硝酸を 5 分かけて滴下した。発熱反応が収まったら、8.3 ml の水に溶かした 8.32 g (0.198 mol) のシナミドを加えた。この茶色い反応混合物を連続して 25 時間煮沸し、0 °C に冷やし、そして濾過した。100 ml のエタノール/ジエチルエーテル (1:1) で 4 回洗って乾かし、2-メチル-5-ニトロフェニルグアニジンニトレート; m. p. 219-226 °C が得られた。

[0114] **段階 20.2:** 248.2 g (0.96 mmol) の 2-メチル-5-ニトロフェニルグアニジンニトレートを、2.0 リッターのイソプロパノール中の 170 g (0.96 mmol) の 3-ジメチルアミノ-1-(3-ピリジル)-2-プロペン-1-オン溶液に加えた。42.5 g の水酸化ナトリウムを加えた後、この赤らんだ懸濁液を連続して 12 時間煮沸した。0 °C に冷やし、濾過し、2.0 リッターのイソプロパノール及び 400 ml のメタノールで 3 回洗い、次いで乾かした後、N-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジンアミン, m. p. 195-198 °C, Rf=0.68 (塩化メチレン:メタノール=9:1) が得られた。

[0115] **段階 20.3:** 7.15 リッターの酢酸エチル中の 143.0 g (0.46 mmol) の N-(2-メチル-5-ニトロフェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジンアミンの懸濁液を、14.3 g の活性炭素上パラジウム (10% の Pd) と共に、水素の雰囲気のもとで、大気圧にて 6.5 時間攪拌した。この懸濁液を濾過し、そしてこの濾液をロータリーエバポレーター中で濃縮した。粗生成物を塩化メチレンより再結晶化し、N-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジンアミン; m. p. 138-140 °C, Rf=0.36 (塩化メチレン:メタノール=9:1) が得られた。

[0116] **例 2.1:** 例 20 と同様にて、10.68 g (32.8 mmol) の 4-(4-メチル-ピペラジノメチル)-ベンゾイルクロリドから、N-[5-[4-(4-メチル-ピペラジノメチル)-2-メチルフェニル]-2-ピリミジンアミンが調製された。m. p. 211-213 °C; Rf=0.33 (塩化メチレン:メタノール:

25% のアンモニア水溶液=95:5:1)

[0117] **例 2.2:** 例 20 と同様にて、0.23 ml (1.7 mmol) の p-トルオイルクロリド (p-トルイルクロリド) から、N-[5-(4-メチル-ベンゾイルアミド)-2-メチルフェニル]-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジンアミンが調製された。m. p. 102-106 °C, Rf=0.4 (塩化メチレン:メタノール=9:1)。

[0118] **例 2.3:** 例 20 と同様にて、330 mg (1.73 mmol) の 2-ナフトイルクロリドから、N-[5-(2-ナフトイルアミド)-2-メチルフェニル]-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジンアミンが調製された。m. p. 97-101 °C, Rf=0.45 (塩化メチレン:メタノール=9:1)。

[0119] **例 2.4:** 例 20 と同様にて、0.22 ml (1.73 mmol) の 4-クロロベンゾイルクロリドから、N-[5-(4-クロロ-ベンゾイルアミド)-2-メチルフェニル]-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジンアミンが合成された。m. p. 216-219 °C, Rf=0.39 (塩化メチレン:メタノール=9:1)。

[0120] **例 2.5:** 例 20 と同様にて、0.28 ml (1.87 mmol) の 2-メトキシベンゾイルクロリドから、N-[5-(2-メトキシ-ベンゾイルアミド)-2-メチルフェニル]-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジンアミンが調製された。m. p. 88-92 °C, Rf=0.45 (塩化メチレン:メタノール=9:1)。

[0121] **例 2.6:** 例 1 と同様にて、1.0 g (5.68 mmol) の 3-ジメチルアミノ-1-(3-ピリジル)-2-プロペン-1-オン及び 1.53 g (5.68 mmol) の 3-トリフルオロメトキシフェニルグアニジンニトレートから、N-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジンアミンが得られた; Rf=0.7 (クロロホルム:メタノール=9:1)。

[0122] 出発材料は以下の通りにて得た:
段階 26.1: 段階 1.1 と同様にて、2.0 g (1.3 mmol) の 3-トリフルオロメトキシアニン及び 1.4 g (16.6 mmol) の シナミド (水で 50%) から、3-トリフルオロメトキシフェニルグアニジンニトレートを得た; Rf=0.1 (塩化メチレン:メタノール:25% のアンモニア水溶液=150:10:1)。

[0123] **例 2.7:** 例 1 と同様にて、1.0 g (5.68 mmol) の 3-ジメチルアミノ-1-(3-ピリジル)-2-プロペン-1-オン及び 1.78 g (5.68 mmol) の 3-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-フェニルグアニジンニトレートから、N-(3-[1,1,2,2-テトラフルオロエト

キシ) - フェニル) - 4 - (3-ピリジル) - 2-ピリミジン-アミンが得られた; $Rf = 0.75$ (クロロホルム: メタノール = 9:1)。

【0124】 出発材料は以下の通りにして得た:

段階 2.7.1: 段階 1.1 と同様にして、2.09 g (1.0 mmol) の 3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) - アニリン及び 1.26 g (15 mol) のシアナミド (水で 50%) から、3- (1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ) - フェニル-グアニジニニトレートを得た; $Rf = 0.15$ (塩化メチレン: メタノール: 25% のアンモニア水溶液 = 150:10:1)。

【0125】 例 2.8: 例 1 と同様にして、1.0 g (5.68 mmol) の 3-ジメチルアミノ-1- (3-ピリジル) - 2-ブロペン-1-オン及び 1.46 g (5.68 mmol) の 3-ニトロ-5-メチルフェニル-グアニジニニトレートから、N- (3-ニトロ-5-メチルフェニル) - 4- (3-ピリジル) - 2-ピリミジン-アミンが得られた; $Rf = 0.72$ (クロロホルム: メタノール = 9:1)。

【0126】 出発材料は以下の通りにして得た:

段階 2.8.1: 段階 1.1 と同様にして、1.52 g (1.0 mmol) の 3-ニトロ-5-メチルアニリン及び 1.26 g (15 mol) のシアナミド (水で 50%) から、3-ニトロ-5-メチルフェニル-グアニジニニトレートを得た; $Rf = 0.1$ (塩化メチレン: メタノール: 25% のアンモニア水溶液 = 150:10:1)。

【0127】 例 2.9: 例 1 と同様にして、1.0 g (5.68 mmol) の 3-ジメチルアミノ-1- (3-ピリジル) - 2-ブロペン-1-オン及び 1.76 g (5.68 mmol) の 3-ニトロ-5-トリフルオロメチルフェニル-グアニジニニトレートから、N- (3-ニトロ-5-トリフルオロメチルフェニル) - 4- (3-ピリジル) - 2-ピリミジン-アミンが得られた; $Rf = 0.7$ (クロロホルム: メタノール = 9:1)。

【0128】 出発材料は以下の通りにして得た:

段階 2.9.1: 段階 1.1 と同様にして、2.06 g (1.0 mmol) の 3-ニトロ-5-トリフルオロメチルアニリン及び 1.26 g (15 mol) のシアナミド (水で 50%) から、3-ニトロ-5-トリフルオロメチルフェニル-グアニジニニトレートを得た; $Rf = 0.2$ (塩化メチレン: メタノール: 25% のアンモニア水溶液 = 150:10:1)。

【0129】 例 3.0: 200 mg (0.68 mmol) の N- (3-ニトロフェニル) - 4- (3-ピリジル) - 2-ピリミジン-アミンを 5 ml の塩化メチレンの中に懸濁し、次いで 225 mg (0.71 mmol) の 3-クロロ過安息香酸を加えた。2 時間後、更に 10 ml の塩化メチレンを加えた。この懸濁物を室温で更に 20 時間攪拌した。

濾過及びその残渣のフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン: エタノール: 25% のアンモニア水溶液 = 90:10:1) は、N- (3-ニトロフェニル) - 4- (N-オキシド-3-ピリジル) - 2-ピリミジン-アミンをもたらした; $Rf = 0.4$ (塩化メチレン: メタノール: 25% のアンモニア水溶液 = 90:10:1), m. p. 252-258°C。

【0130】 例 3.1: 150 mg (0.39 mmol) の N- (3-ベンゾイルアミド-5-メチルフェニル) - 4- (3-ピリジル) - 2-ピリミジン-アミンを 6 ml の塩化メチレンの中に懸濁し、次いで 129 mg (0.41 mmol) の 3-クロロ過安息香酸を加えた。2 2 時間後のこの混合物の濾過及びその残渣のフラッシュクロマトグラフィーによる精製 (塩化メチレン: エタノール: 25% のアンモニア水溶液 = 90:10:1) は、N- (3-ベンゾイルアミド-5-メチルフェニル) - 4- (N-オキシド-3-ピリジル) - 2-ピリミジン-アミンをもたらした; $Rf = 0.3$ (塩化メチレン: メタノール: 25% のアンモニア水溶液 = 90:10:1), m. p. 295-300°C。

【0131】 例 3.2: 例えば例 1~3.1 に記載のいずれか 1 種の式 I の化合物である活性成分 20 mg を含んで成り、且つ以下の組成を有する錠剤が常用の手法で調製される。

【0132】

組成

活性成分	20 mg
小麦デンプン	60 mg
ラクトース	50 mg
コロイド状珪酸	5 mg
タルク	9 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

【0133】 調製: 活性成分を、ラクトース及びコロイド状珪酸を伴う小麦デンプンの一部と混ぜ、そしてこの混合物を篩にかける。更なる一部の小麦デンプンを湯浴の中で 5 倍量の水を用いてペースト状にし、そしてこのペーストがややプラスチック様の塊となるまでこの粉末混合物を練る。

【0134】 このプラスチック様の塊を約 3 mm のメッシュサイズの篩にかけ、次いで乾かし、そして残りの乾燥顆粒を篩にかける。次に残りの小麦デンプン、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混ぜ込み、そしてこの混合物を重さ 145 mg である、破断用ノッチを有する錠剤となるように圧搾する。

【0135】 例 3.3: 例えば例 1~3.1 に記載のいずれか 1 種の式 I の化合物である活性成分 1 mg を含んで成り、且つ以下の組成を有する錠剤が常用の手法で調製される。

【0136】

組成

活性成分	1mg
小麦デンプン	60mg
ラクトース	50mg
コロイド状珪酸	5mg
タルク	9mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

【0137】調製：活性成分を、ラクトース及びコロイド状珪酸を伴う小麦デンプンの一部と混ぜ、そしてこの混合物を篩にかける。更なる一部の小麦デンプンを湯浴の中で5倍量の水を用いてペースト状にし、そしてこのペーストがややプラスチック塊の塊となるまでこの粉末混合物を練る。

【0138】このプラスチック塊の塊を約3mmのメッシュサイズの篩にかけ、次いで乾かし、そして残りの乾燥顆粒を篩にかける。次に残りの小麦デンプン、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混ぜ込み、そしてこの混合物を重さ126mgである、破断用ノッチを有する錠剤となるように圧搾する。

【0139】例34：例えば例1-31に記載のいずれか1種の式Iの化合物である活性成分10mgを含んで成るカプセルを、以下の常用の手法で調製する：

【0140】組成：

活性成分	2500mg
タルク	200mg

$$OD_{555} \text{ (試験)} - OD_{555} \text{ (開始時)} \times 100$$

【0143】 IC_{50} 値はインキュベーション時間の終了時でのウェル当りの細胞数がコントロール培養物中の細胞数の50%のみである、活性成分の濃度として定義す

例

1
2
3
5
6
7
11
12
13
14
15
17

【0145】この試験結果に基づき、前記化合物は腫瘍阻害活性成分として、例えば膀胱の腫瘍の処置のために

コロイド状珪酸

50mg

【0141】調製：活性成分をタルク及びコロイド状珪酸とよく混ぜ、そしてこの混合物を0.5mmのメッシュサイズの篩にかけ、その後その11mgづつを適当なサイズの硬質ゼラチンカプセルの中を導入する。

【0142】例35：ヒトT24膀胱癌細胞の成長に及ぼす式Iの化合物の作用

以下の試験において、ヒトT24膀胱癌細胞の成長に及ぼす式Iの化合物の阻害作用を調べた。これらの細胞を、5% (v/v) の胎児牛血清の加えた「イーグルの最少必須培地」の中で、37℃の多強インキュベーターにおいて、大気中5容量%のCO₂の中でインキュベートした。癌細胞(1000~1500個)を96穴マイクロタイタープレートに移し、そして上記の条件のもとで一晩インキュベートした。この試験化合物を1日目に系列希釈において加えた。このプレートを上記の条件下で5日間インキュベートした。この間、コントロール培養物は少なくとも4回分裂する。インキュベーション後、この細胞を3.3% (g/v) の水性グルタルアルデヒド溶液で固定し、水で洗い、そして0.05% (重量/容量) の水性メチレンブルー溶液で染色した。洗浄後、この染色液を3% (g/v) の水性塩酸で溶離させた。次に各ウェル当りの、細胞数の正比例する光学密度(OD)を665nmで光度計(Titertek multiskan)を用いて測定した。 IC_{50} はコンピュータシステムにより、以下の式を用いて計算した。

【0143】 IC_{50} 値はインキュベーション時間の終了時でのウェル当りの細胞数がコントロール培養物中の細胞数の50%のみである、活性成分の濃度として定義す

【0144】

IC_{50} 値

(μmol / リッター)

1.21
4.19
4.79
3.42
5.38
3.70
4.33
4.2
7.3
3.3
4.0
5.0

用いることができる。

【0146】例36：タンパク質キナーゼCの阻害

タンパク質キナーゼC-阻害活性を調べるため、T. UchidaとC. R. FilburnのJ. Biol. Chem. 259, 12311-4 (1984)に記載の手順に従って精製したブタの脳由来のタンパク質キナーゼCを利用した。式Iの化合物のタンパク質キナーゼC阻害活性は、D. FábregaらArch. Biochem. Biophys. 239, 102-111 (1985)の方法により決定した。この試験において、式Iの化合物は以下の濃度のIC₅₀ [μmol / リッター]でタンパク質キナーゼCを阻害した。

【0147】

例

1
2
3
5
6
7
10
11
12
13
14
15
16
17

IC₅₀値
[μmol / リッター]

3.3
1.9
2.4
6.6
5.0
7.5
2.1
4.4
1.05
1.7
2.0
1.8
1.35
1.5

【0148】例37: PDGF刺激レセプターチロシンキナーゼ活性の阻害
インビトロにおけるPDGF-刺激レセプターチロシンキナーゼ活性の阻害を、E. Andrejaska-BuchdungerとU. RegenassのCancer Research 52, 5353-53

58 (1992)に記載の方法と類似して、BALB/c 3T3細胞のPDGFレセプター-免疫複合体において測定した。以下の式Iの化合物は以下の濃度にてPDGF依存性無細胞レセプターリン酸化を阻害する。

【0149】

例

22
24
21
23
20
25
9
16
17
12

IC₅₀値
[μmol / リッター]

0.01
0.01
0.05
0.05
0.1
0.3
<0.8
<0.8
<0.8
1

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】平成9年（1997）3月25日

【公開番号】特開平6-87834
 【公開日】平成6年（1994）3月29日
 【年通号数】公開特許公報6-879
 【出願番号】特願平5-78096
 【国際特許分類第6版】

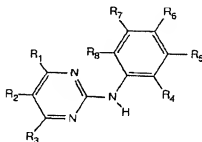
C07D 239/42
 A61K 31/505 ADU
 C07D 401/04 239
 403/04

【F1】
 C07D 239/42 Z 8615-4C
 A61K 31/505 ADU 9454-4C
 C07D 401/04 239 7602-4C
 403/04 7602-4C

【手続補正書】
 【提出日】平成8年4月22日
 【手続補正1】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】特許請求の範囲
 【補正方法】変更
 【補正内容】

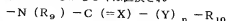
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式IのN-フェニル-2-ビリミジン-アミン誘導体
 【化1】



(I)

【式中、
 R_1 は4-ピラジニル、1-メチル-1H-ピロリル、アミノ-もしくはアミノ-低級アルキル-置換化フェニル【ここで各ケースにおけるアミノ基は遊離、アルキル化もしくはアシル化されている】、5員環の炭素原子にて結合した1H-インドリルもしくは1H-イミダゾリルであるか、又は環の炭素原子にて結合し、且つ窒素原子にて酸素によって置換されているかもしくは置換され



【式中、
 R_9 は水素又は低級アルキルであり、
 X はオキソ、チオ、イミノ、N-低級アルキル-イミノ、ヒドロキシイミノ又はO-低級アルキル-ヒドロキシイミノであり、
 Y は酸素又は基NHであり、

ていない、未置換もしくは低級アルキル置換化ビリジニルであり、

R_2 及び R_3 はそれぞれ互いに独立して水素又は低級アルキルであり、

基 R_4 , R_5 , R_6 , R_7 及び R_8 のうちの1又は2個の基はそれぞれニトロ、フルオロ-置換化低級アルコキシであるか、又は次式IIの基

(II)

n は0又は1であり、そして R_{10} は少なくとも5個の炭素原子を有する脂肪族基であるか、又は芳香族、芳香族-脂肪族、脂環式、脂環式-脂肪族、複素環もしくは複素環-脂肪族基である】であり、

そして残りの基 R_4 , R_5 , R_6 , R_7 及び R_8 はそれぞれ互いに独立して水素であるか、未置換であるか又は

遊離もしくはアルキル化アミノ、ビペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルもしくはモルホリニルにより置換された低級アルキルであるか、又は低級アルカノイル、トリフルオロメチルであるか、遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシであるか、遊離、アルキル化もしくはアルキル化アミノであるか、又は遊離もしくはエステル化カルボキシである)、又は少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の塩。

【請求項2】 基 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のうちの1又は2個の基がそれぞれニトロであるか、又は式IIの基であってここで、

R_6 が水素又は低級アルキルであり、

Xがオキソ、チオ、イミノ、N-低級アルキルイミノ、ヒドロキシイミノ又はO-低級アルキル-ヒドロキシイミノであり、

Yが酸素又は基NHであり、

nが0又は1であり、そして R_{10} が少なくとも5個の炭素原子を有する脂肪族基であるか、又は芳香族、芳香族-脂肪族、脂環式、脂環式-脂肪族、複素環もしくは複素環-脂肪族基、である基であり、

そして残りの基 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がそれぞれ互いに独立して水素であるか、未置換であるか又は遊離もしくはアルキル化アミノ、ビペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルもしくはモルホリニルにより置換された低級アルキルであるか、又は低級アルカノイル、トリフルオロメチルであるか、遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシであるか、遊離、アルキル化もしくはアルキル化アミノであるか、又は遊離もしくはエステル化カルボキシであり、

そして残りの置換基が請求項1に記載した通りである、請求項1に記載の式Iの化合物又は少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の塩。

【請求項3】 R_1 が4-ピラジニル、1-メチル-1H-ピロリル、アミノもしくはアミノ-低級アルキル-置換化フェニル【ここで各ケースにおけるアミノ基は遊離であるか、1もしくは2個の低級アルキル基によりアルキル化されているか、又は低級アルカノイルもしくはベンゾイルによりアルキル化されている）、5員環の炭素原子にて結合した1H-インドリルもしくは1H-イミダゾリルであるか、又は環の炭素原子にて結合し、且つ窒素原子にて酸素原子によって置換されているかもしくは置換されていない、未置換もしくは低級アルキル置換化ビリジルであり、

R_2 及び R_3 がそれぞれ互いに独立して水素又は低級アルキルであり、

基 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 のうちの1又は2個の基がそれぞれニトロ、フルオロ-置換化低級アルコキシであるか、又は前記の式IIの基であり【ここで、

R_6 は水素又は低級アルキルであり、

Xはオキソ、チオ、イミノ、N-低級アルキル-イミノ、ヒドロキシイミノ又はO-低級アルキル-ヒドロキシイミノであり、

Yは酸素又は基NHであり、

nは0又は1であり、そして R_{10} は5-2個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基、フェニルもしくはナフイル基（それぞれは未置換であるか、又はシアノ、低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アミノ-低級アルキル、（4-メチル-ビペラジニル）-低級アルキル、

トリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルにより置換されている）、フェニル-低級アルキル（ここでこのフェニル基は置換されていないか、又は前記の通りに置換されている）、30個までの炭素原子を有するシクロアルキルもしくはシクロアルケニル-低級アルキル（それぞれはシクロアルキルもしくはシクロアルケニル成分において30個までの炭素原子を含む）、5もしくは6個の環構成員並びに窒素、酸素及び硫黄より選ばれる1-3個のヘテロ原子を有する単環式基（この基に1又は2個のベンゼン環が融合していてもよい）、又はかかる単環式基により置換された低級アルキルである）そして残りの基 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がそれぞれ互いに独立して水素であるか、未置換であるか又はアミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、ビペラジニル、ピロリジニルもしくはモルホリニルにより置換された低級アルキルであるか、又は低級アルカノイル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、ハロゲン、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ-低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ベンゾイルアミノ、カルボキシもしくは低級アルコキシカルボニルである、

請求項1に記載の式Iの化合物、又は少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の塩。

【請求項4】 R_1 が、環の炭素原子で結合し且つ未置換であるか又は窒素原子にて酸素により置換されたビリジルであり、

R_2 及び R_3 がそれぞれ水素であり、

R_4 が水素又は低級アルキルであり、
 R_6 が水素、低級アルキル又はフルオロ置換化低級アルコキシであり、

R_6 が水素であり、

R_7 がニトロ、フルオロ置換化低級アルコキシ、又は式IIの基【ここで、

R_6 は水素であり、

Xはオキソであり、

nは0であり、そして R_{10} は、5-2個の炭素原子を

有する脂肪族炭化水素基、未置換であるか又はシアノ、低級アルキル、(4-メチル-ピペラジニル)-低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンもしくはカルボキシにより置換されたフェニル基；30個までの炭素原子を有するシクロアルキル基、又は5もしくは6個の環構成員及び1-3個の硫黄の環原子を有する単環式基である]であり、そしてR₈が水素である、

請求項1に記載の式Iの化合物、又は少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩。

【請求項5】 R₁がビリジル又はN-オキシド-ビリジル(それぞれ炭素原子で結合している)、

R₂及びR₃がそれぞれ水素であり、

R₄が水素又は低級アルキルであり、

R₅が水素、低級アルキル又はトリフルオロメチルであり、

R₆が水素であり、

R₇がニトロ、フルオロ置換低級アルコキシ又は式IIの基(ここで、

R₉は水素であり、

Xはオゾンであり、

nは数字0であり、

R₁₀は炭素原子で結合したビリジル、未置換であるか又はハロゲン、シアノ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルキルもしくは4-メチル-ピペラジニル-メチルにより置換されたフェニル、又はC₆-C₇アルキル、チエンル、2-ナフチル又はシクロヘキシルである]であり、そしてR₈が水素である、

請求項1に記載の式Iの化合物又は少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩。

【請求項6】 R₄及びR₆がそれぞれ水素であり、そして残りの置換基が対応の先の請求項に記載した通りである、請求項1-5のいずれか1項に記載の式Iの化合物、又は少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩。

【請求項7】 R₄及びR₆がそれぞれ水素であるか、又は基R₄及びR₆のうちの少なくとも一方が低級アルキルであり、そして基R₄及びR₆のうちの残りの置換基が対応の先の請求項に記載した通りである請求項1-5のいずれか1項に記載の式Iの化合物、又は少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩。

【請求項8】 R₁が炭素原子で結合したビリジルであり、

R₂、R₃、R₄、R₆及びR₈がそれぞれ水素であり、そしてR₇がニトロ又は式IIの基(ここで、

R₉は水素であり、

Xはオゾンであり、

nは数字0であり、そしてR₁₀は炭素原子で結合したビ

リジル、未置換であるか又はフッ素、塩素、シアノ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルキルもしくは4-メチル-ピペラジニル-メチルにより置換されたフェニル、又はC₆-C₇アルキル、チエンルもしくはシクロヘキシルである]である、請求項1に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容されている塩。

【請求項9】 N-(3-ニトロフェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-(4-クロロベンゾイルアミド)-フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-ベンゾイルアミド-フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-(2-ビリジル)カルボキサミド-フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-(3-ビリジル)カルボキサミド-フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-(4-ビリジル)カルボキサミド-フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-ペンタフルオロベンゾイルアミド-フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-(2-カルボキシ-ベンゾイルアミド)フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-n-ヘキサノイルアミド-フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-ニトロフェニル)-4-(2-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-ニトロフェニル)-4-(4-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-(2-メトキシ-ベンゾイルアミド)フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-(4-フルオロベンゾイルアミド)フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

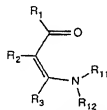
N-(3-(4-シアノ-ベンゾイルアミド)フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-(2-チエンルカルボキサミド)フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

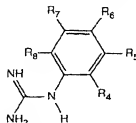
N-(3-シクロヘキシルカルボキサミド-フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン、

N-(3-(4-メチル-ベンゾイルアミド)フェニル)-4-(3-ビリジル)-2-ビリミジン-アミン

N-〔3-〔4-〔4-メチル-ピペラジノ-メチル〕
 ベンゾイルアミド〕-フェニル〕-4-〔3-ビリジ
 ル〕-2-ビリジジン-アミン、
 N-〔5-ベンゾイルアミド-2-メチル-フェニル〕
 -4-〔3-ビリジル〕-2-ビリジジン-アミン、
 N-〔5-〔4-〔4-メチル-ピペラジノ-メチル〕
 -ベンゾイルアミド〕-2-メチル-フェニル〕-4-〔
 3-ビリジル〕-2-ビリジジン-アミン、
 N-〔5-〔4-メチル-ベンゾイルアミド〕-2-メ
 チル-フェニル〕-4-〔3-ビリジル〕-2-ビリジ
 ジン-アミン、
 N-〔5-〔2-ナフトイルアミド〕-2-メチル-フ
 エニル〕-4-〔3-ビリジル〕-2-ビリジジン-ア
 ミン、
 N-〔5-〔4-クロロ-ベンゾイルアミド〕-2-メ
 チル-フェニル〕-4-〔3-ビリジル〕-2-ビリジ
 ジン-アミン、
 N-〔5-〔2-メトキシ-ベンゾイルアミド〕-2-メ
 チル-フェニル〕-4-〔3-ビリジル〕-2-ビリジ
 ジン-アミン、
 N-〔3-トリフルオロ-メトキシ-フェニル〕-4-〔
 3-ビリジル〕-2-ビリジジン-アミン、
 N-〔3-〔1, 1, 2, 2-エトトラフルオロ-エトキ



(式中、 R_{11} 及び R_{12} はそれぞれ互いに独立して低級アルキルであり、そして R_1 、 R_2 及び R_3 は前記した通りであり、この式IIIの化合物において存在している官能基(ただし反応に参加する基を除く)は必要ならば保



(式中、置換基は前記した通りであり、この式IVの化合物において存在している官能基(ただし反応に参加するグアニジノ基を除く)は必要ならば保護状態となっている)又はかかる化合物の塩と反応させ、次いで任意の存

シ)-フェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリミ
ジノ-アミン、

N-(3-ニトロ-5-メチル-フェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジン-アミン

N-(3-ニトロ-5-トルフルオロメチルフェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリミジノーアミ

N-(3-ニトロフェニル)-4-(N-オキシド-

3-ピリジル)-2-ピリミジン-アミン、
N-(3-ベンゾイル-アミド-5-メチル-フェニ

ル) - 4 - (N-オキシド-3-ピリジル) - 2-ピリ
ミジン-アミン、

及び少なくとも 1 個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩から選ばれる、請求項 1 に記載の式 I の化合物、又は少なくとも 1 個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩。

【請求項10】 腫瘍に対して有効な投与量における請求項1～9のいずれか1項に記載の式Iの化合物又は少なくとも1個の塩形成基を有するかかる化合物の薬学的に許容されている塩を薬学担体と共に含んで成る、人間を含む温血動物における腫瘍の処置のための薬品製剤。

【請求項 11】 請求項 1 に記載の式 I の化合物又は少なくとも 1 個の塩形成基を有するかかる化合物の塩の調製方法であって：

a) 式III の化合物

【化2】

(III)

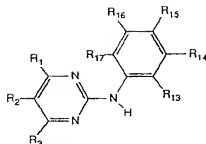
護状態となっている) 又はかかる化合物の塩を、式IVの化合物

【化3】

(IV)

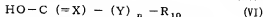
在している保護基を除去すること、又は、
 b) 基 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がニトロ及びブ
 ルオロ置換化低級アルコキシを除く前記した通りであ
 る式 I の化合物の調製に関して、式 V の化合物

【化4】



(V)

(式中、基 R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆及び R₁₇のうちの1又は2個の基はそれぞれアミノであり、そして残りの基の R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆及び R₁₇はそれぞれ互いに独立して、水素；未置換であるか又は遊離もしくはアルキル化アミノ、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニルもしくはモルホリニルにより置換された低級アルキル；又は低級アルカノイル、トリフルオロメチル；遊離、エーテル化もしくはエステル化ヒドロキシ；遊離、アルキル化もしくはアシル化アミノ；又は遊離もしくはエステル化カルボキシであり、そして残りの置換基は前記した通りであり、この式Vの化合物において存在している官能基（ただし反応に参加するアミノ基を除く）は必要ならば保護状態となっている）を、式VIの化合物



(式中、置換基及び記号は前記した通りであり、この式

VIの化合物において存在している官能基（ただし反応に参加するHO-C(=X)基を除く）は必要ならば保護状態となっている）又は式VIの化合物の反応性誘導体と反応させ、次いで存在している任意の保護基を除去すること、又は

c) R₁が、窒素原子にて酸素により置換されたピリジルであり、そしてその他の置換基及び記号が前記に定義した通りである式Iの化合物の調製のため、R₁がピリジルである式Iの化合物を適当な酸化剤でN-オキシド化合物へと変換せしめること、

並びに所望するならば、方法a)～c)のいずれかにより得られる式Iの化合物を塩に変換せしめる、又は得られる式Iの化合物の塩を遊離化合物に変換せしめることを含んで成る方法。